



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI VE GEBELİK YAŞINA GÖRE BÜYÜK
FETÜSLERDE TAUROKOLİK ASİT VE TAUROKENODEOKSİKOLİK
ASİT ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. CANSU ÜN ÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır.

SAMSUN, 2026



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI VE GEBELİK YAŞINA GÖRE BÜYÜK
FETÜSLERDE TAUROKOLİK ASİT VE TAUROKENODEOKSİKOLİK
ASİT ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. CANSU ÜN ÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HÜSEYİN EKİCİ

SAMSUN, 2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her zaman desteklerini hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Abdülkadir Bakay'a** teşekkürlerimi sunarım.

Meslek hayatımın her aşamasında üzerimde büyük emeği bulunan, yalnızca bilgi ve tecrübesiyle değil; güler yüzü, anlayışı, sabrı ve insanlığıyla da bana her zaman örnek olan **Prof. Dr. Davut Güven'e** en içten teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca ne zaman bir desteğe ihtiyaç duysak yanımızda olmuş, sorunlarımızla yakından ilgilenmiş ve hiçbir zaman yardımını esirgememiştir. Mesleki gelişimime sağladığı eşsiz katkılar kadar, hekimlik anlayışı ve insani yaklaşımıyla da hayatımda unutulmayacak bir iz bırakmıştır. Kendisine duyduğum minnet ve saygıyı ifade etmek benim için büyük bir onurdur.

Tez çalışmamın planlanması ve ilk aşamalarında bilgi birikimi, bilimsel bakış açısı ve yol gösterici önerileriyle bana önemli katkılar sağlayan, vakalara yaklaşımı ve eğitim sürecindeki özverili tutumuyla asistan eğitimine büyük değer katan, bilgi ve deneyimlerini her zaman cömertçe paylaşan, öğrencilerine ve asistanlarına yaklaşımıyla örnek aldığım Sayın **Prof. Dr. İdris Koçak'a** içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, bilimsel bakış açısını her zaman örnek aldığım, tezimin her aşamasında değerli önerileri, yapıcı eleştirileri ve sabırlı rehberliğiyle gelişimime önemli katkılar sağlayan Sayın **Doç. Dr. Hüseyin Ekici'ye** en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisine, yalnızca bu tez çalışmasına sunduğu katkılar için değil, aynı zamanda mesleki eğitimime ve akademik gelişimime kattığı değerler için de sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin laboratuvar aşamasında değerli katkıları ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı **Dr. Öğr. Üyesi Adem Kocaman'a** teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin en zorlu ama aynı zamanda en kıymetli anılarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma; birlikte tuttuğumuz sayısız nöbet, yoğun çalışma temposu, uykusuz geceler, kimi zaman birlikte sevindiğimiz kimi zaman birlikte zorlandığımız günlerde gösterdikleri dayanışma, dostluk ve destek için gönülden teşekkür ederim. Bu yolculuğu birlikte yürümüş olmak benim için her zaman büyük bir değer olarak kalacaktır.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca, zorlu çalışma şartları, yoğun nöbetler ve zamanla yarışılan günler içerisinde özveriyle görev yapan doğumhane hemşirelerine ve tüm doğumhane personeline içten teşekkürlerimi sunarım. Her koşulda gösterdikleri fedakârlık, ekip ruhu ve yardımlaşma anlayışı, yalnızca tez çalışmamın değil, klinikte yürüttüğümüz hasta bakımının da vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Aynı şekilde, özverili çalışmaları ve destekleriyle her zaman yanımızda olan tüm servis hemşirelerine de teşekkür ederim.

Ameliyathanede tezim için gerekli materyallerin toplanması sürecinde her türlü desteği sağlayan Ali Urhan Bey'e ve ameliyathane hemşiresi Leyla Gül Geçmiş Hanım'a teşekkür ederim. Ayrıca güler yüzleri, iş birliği ve emekleriyle katkı sağlayan tüm ameliyathane ekibine içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bana güç veren, sabrı, anlayışı ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim **Uzm. Dr. Özgün Çiçek'e** minnettarım. Hayatım boyunca sevgileri, fedakârlıkları ve koşulsuz destekleriyle her zaman yanımda olan annem **Hamide Ün**, babam **Hasan Ün'e** ve kardeşim **Alperen Ün'e** en derin teşekkürlerimi sunarım.

Bu vesileyle, bizlere aklın ve bilimin rehberliğinde çağdaş bir Cumhuriyet bırakan, hekimlik mesleğini özgürce icra edebilmemizin temelini atan Cumhuriyetimizin kurucusu **Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ü** saygı, minnet ve rahmetle anıyorum.

Dr. Cansu Ün Çiçek

BEYAN

“Fetal Gelişim Kısıtlılığı ve Gebelik Yaşına Göre Büyük Fetüslerde Taurokolik Asit ve Taurokenodeoksikolik Asit Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi ” konulu bu tez çalışması, kendi orijinal çalışmam olup, başka bir kaynaktan kopyalanmış değildir. Tezin planlanması, araştırılması ve yazımı süreçlerinde tüm akademik ve etik kurallara uyulmuştur. Bu çalışmada kullanılan bilgi ve yorumlar, uygun şekilde kaynak gösterilmiş ve kaynaklar listesine eklenmiştir. Bu tez çalışması sırasında herhangi bir patent veya telif hakkı ihlali yapılmamıştır.

Dr. Cansu Ün Çiçek

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), gebelik yaşına göre büyük (LGA) ve gebelik yaşına uygun (AGA) gebeliklerde maternal plazma ve umbilikal kordon kanı taurokolik asit (TCA) ile taurokenodeoksikolik asit (TCDCA) düzeylerinin, ayrıca umbilikal kordon kanında safra asidi homeostazında rol alan SLC10A1, ABCB11, NR1H4, HIF1A ve BCL2 genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif kohort çalışmasında AGA (n=20), LGA (n=20) ve FGK (n=20) olmak üzere toplam 60 gebe değerlendirildi. Umbilikal kordon kanı ve maternal plazmada TCA ve TCDCA düzeyleri enzim bağlantılı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemiyle, gen ekspresyonları ise kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) ve karşılaştırmalı gen ifadesi hesaplama ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) yöntemi kullanılarak belirlendi. Gruplar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal–Wallis testi ve uygun post-hoc analizlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Umbilikal kordon kanı TCA ve TCDCA düzeyleri FGK grubunda AGA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,0017$ ve $p=0,0016$), buna karşın maternal plazma düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi. LGA grubunda kordon kanı TCA ve TCDCA düzeyleri AGA grubuna benzerdi. FGK grubunda SLC10A1, NR1H4 ve HIF1A gen ekspresyonları artarken, ABCB11 ve BCL2 ekspresyonları azaldı. Buna karşılık LGA grubunda incelenen genlerde belirgin bir değişiklik saptanmadı. Ayrıca FGK grubunda neonatal total bilirubin düzeyi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış oranı anlamlı olarak yüksek bulunurken, kordon kanı pH değeri ve APGAR skorları gruplar arasında benzerdi.

Sonuç: FGK olgularında umbilikal kordon kanında artmış TCA ve TCDCA düzeyleri ile bunlara eşlik eden gen ekspresyon değişiklikleri, safra asidi

homeostazındaki bozulmanın FGK patofizyolojisiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguların daha geniş prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fetal gelişim kısıtlılığı, taurokolik asit, taurokenodeoksikolik asit, umbilikal kordon kanı, gen ekspresyonu



ABSTRACT

Objective: This study aimed to comparatively evaluate maternal plasma and umbilical cord blood taurocholic acid (TCA) and taurochenodeoxycholic acid (TCDCA) levels, as well as the expression levels of SLC10A1, ABCB11, NR1H4, HIF1A, and BCL2 genes involved in bile acid homeostasis in umbilical cord blood, in pregnancies complicated by fetal growth restriction (FGR), large-for-gestational-age (LGA), and appropriate-for-gestational-age (AGA) fetuses.

Materials and Methods: In this prospective cohort study, a total of 60 pregnant women were evaluated, comprising AGA (n=20), LGA (n=20), and FGR (n=20) groups. Umbilical cord blood and maternal plasma TCA and TCDCA levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), while gene expression levels were determined using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and the comparative gene expression calculation ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) method. Groups were compared using one-way analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal–Wallis test, followed by appropriate post hoc analyses.

Results: Umbilical cord blood TCA and TCDCA levels were significantly higher in the FGR group compared with the AGA group ($p=0.0017$ and $p=0.0016$, respectively), whereas maternal plasma levels did not differ among the groups. Cord blood TCA and TCDCA levels in the LGA group were similar to those in the AGA group. SLC10A1, NR1H4, and HIF1A gene expression increased in the FGR group, while ABCB11 and BCL2 expression decreased. In contrast, no notable changes were observed in the genes examined in the LGA group. In addition, neonatal total bilirubin levels and the rate of neonatal intensive care unit admission were significantly higher in the FGR group, whereas cord blood pH and Apgar scores were similar among the groups.

Conclusion: Increased umbilical cord blood TCA and TCDCA levels, together with the accompanying gene expression changes observed in FGR cases,

suggest that disrupted bile acid homeostasis may be associated with the pathophysiology of FGR. These findings warrant confirmation in larger prospective studies.

Keywords: Fetal growth restriction; taurocholic acid; taurochenodeoxycholic acid; gene expression; umbilical cord blood



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fetal Büyüme ve Gelişim.....	3
2.1.1. Normal fetal büyüme süreci.....	3
2.1.2. Fetal Büyümenin Evreleri	4
2.1.3. Fetal Büyümeyi Etkileyen Faktörler	5
2.1.4. Endokrin ve Moleküler Düzenleyiciler	6
2.1.5. Fetal Büyümenin Değerlendirilmesi	10
2.1.6. Klinik Önemi.....	10
2.2. Fetal Gelişim Kısıtlılığı (FGK)	11
2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma.....	11
2.2.2. Epidemiyoloji.....	12
2.2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	13
2.2.4. Patofizyoloji	14
2.2.5. Maternal ve Fetal Sonuçlar	16
2.2.6. Primer Korunma.....	17
2.2.7. Tarama Yöntemleri	18
2.2.8. Erken Tanıda Kullanılan Yöntemler	18
2.3. Gebelik Yaşına Göre Büyük Fetüs.....	20
2.3.1. Tanım ve Tanı Kriterleri	20
2.3.2. Epidemiyoloji.....	20
2.3.3. Risk Faktörleri.....	21
2.3.4. Perinatal Komplikasyonlar.....	22
2.3.5. Primer Korunma.....	24
2.3.6. Tarama Yöntemleri	24
2.3.7. Erken Tanıda Kullanılan Yöntemler	25

2.4. Safra Asitleri ve Gebelikte Metabolik Düzen	26
2.4.1. Safra Asitlerinin Biyosentezi ve Metabolizması.....	26
2.4.2. Gebelikte Safra Asidi Düzeylerindeki Değişiklikler.....	27
2.4.3. Fetal–Plasental Ünite de Safra Asitlerinin Rolü	28
2.5. Taurokolik Asit ve Taurokenodeoksikolik Asit.....	30
2.5.1. Kimyasal Yapıları ve Özellikleri	30
2.5.2. Fizyolojik Görevleri	31
2.5.3. Maternal ve Fetal Dolaşımdaki Rollerini	31
2.5.4. Gebelikte Klinik Önemi	32
2.5.5. Taurokolik Asit ve Taurokenodeoksikolik Asit’in Metabolizmasını Düzenleyen Genler	33
2.6. Safra Asitleri ile Fetal Büyüme Arasındaki İlişki	36
2.6.1. Literatürde FGK ile İlişkili Bulgular.....	36
2.6.2. LGA ile İlişkili Metabolik Mekanizmalar.....	37
2.6.3. Olası Biyolojik Mekanizmalar	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışma Popülasyonu ve Grup Sınıflandırması	40
3.2. ELISA ile Biyokimyasal Analiz.....	41
3.3. Gen İfade Analizi	43
3.3.1. Plazma Örneklerinden Toplam RNA İzolasyonu	44
3.3.2. cDNA Sentezi.....	44
3.3.3. Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR (qRT-PCR) Analizi.....	45
4. İSTATİSTİKSEL METOD	46
5. BULGULAR.....	48
5.1. Maternal Demografik ve Obstetrik Özellikler.....	48
5.2. Maternal ve Neonatal Kategorik Özellikler	50
5.3. Biyokimyasal Özellikler: Kordon Kanı ve Maternal Plazma TCA/TCDC A Düzeyleri	51
5.4. Neonatal Özellikler	54
5.5. Kordon Kanı Gen İfade Düzeyleri	57
6. TARTIŞMA	58
7. SONUÇLAR	67
8. KAYNAKLAR	68
9. EKLER.....	75
9.1. Etik Kurul Kararı.....	75
9.2. Orijinallik Raporu	77

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

A260/280	: 260/280 nm Absorbans Oranı (nükleik asit saflık ölçütü)
ABCB11	: ATP Binding Cassette Subfamily B Member 11 / ATP Bağlayıcı Kaset Alt Ailesi B Üyesi 11 (protein adı: BSEP)
AC	: Abdominal Circumference / Abdominal Çevre
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists / Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji
ADA	: American Diabetes Association / Amerikan Diyabet Derneği
ANOVA	: Analysis of Variance / Varyans Analizi
AFP	: Serum Alfa-Fetoprotein
AGA	: Appropriate for Gestational Age / Gebelik yaşına göre uygun doğum
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAAT	: Bile Acid Aminotransferase / Safra Asidi Aminotransferazı
BCL2	: B-cell lymphoma 2 / B-hücre Lenfoma 2
BKİ	: Beden kitle indeksi
BPD	: Bipariyetal çap
BSEP	: Bile Salt Export Pump / Safra Tuzu Atılım Pompası
CA	: Kolik asit
CDCA	: Kenodeoksikolik asit
cDNA	: complementary DNA / Tamamlayıcı DNA
CPR	: Cerebroplacental Ratio / Serebroplasental Oran
CRL	: Crown–Rump Length / Baş–Popo Mesafesi
Ct	: Cycle threshold / Eşik döngü değeri
CYP7A1	: Kolesterol 7-alfa-hidroksilaz (safra asidi sentezinde hız kısıtlayıcı enzim)
DB	: Direkt Bilirubin
dH₂O	: Distile su
dNTP	: Deoxynucleotide triphosphate / Deoksinükleotid trifosfat
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic Acid / Etilendiamintetraasetik Asit
EFW	: Estimated Fetal Weight / Tahmini Fetal Ağırlık

ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay / Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi
FGF19	: Fibroblast büyüme faktörü 19
FGK	: Fetal Gelişim Kısıtlılığı
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics / Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
FL	: Femur uzunluğu
FXR	: Farnesoid X reseptörü
GAPDH	: Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase / Gliseraldehit-3-Fosfat Dehidrogenaz
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH	: Growth Hormon / Büyüme Hormonu
HC	: Baş çevresi
HDP	: Gebeliğin Hipertansif Bozuklukları
HIF1A	: Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha / Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1 Alfa
HRP	: Horseradish Peroxidase / Yaban Turpu Peroksidazı
ICP	: İntrahepatik gebelik kolestazi
IGF	: Insulin-like Growth Factor / İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IOM	: Institute of Medicine / Tıp Enstitüsü
IQR	: Çeyrekler arası aralık
ISUOG	: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology / Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason Derneği
IUGR	: İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı
LBW	: Düşük Doğum Ağırlığı
LC-MS/MS	: Sıvı Kromatografi–Tandem Kütle Spektrometrisi
LGA	: Large for Gestational Age / Gebelik Yaşına Göre Büyük
MCA	: Orta Serebral Arter / Middle Cerebral Artery
mRNA	: messenger RNA / Mesajcı RNA
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin / memelilerde rapamisin hedefi
NA	: Uygulanamaz (istatistiksel karşılaştırma yapılamayan hücreler için)
NCBI	: National Center for Biotechnology Information / Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi

NICU	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
NR1H4	: Nuclear Receptor Subfamily 1 Group H Member 4 / Nükleer Reseptör Alt Ailesi 1 Grup H Üyesi 4 (protein adı: FXR)
NTCP	: Sodium taurocholate cotransporting polypeptide / Sodyum-Taurokolat Ko-transporter Polipeptidi
OD	: Optical Density / Optik Yoğunluk
PAPP-A	: Pregnancy-Associated Plasma Protein A / Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A
PCR	: Polymerase Chain Reaction / Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PGDM	: Gebelik Öncesi Diyabet
PGH	: Plasental Büyüme Hormonu
PI	: Pulsatility İndeksinin
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü / Placental Growth Factor
qRT-PCR	: quantitative Reverse Transcription PCR / Kantitatif Revers Transkripsiyon PCR
SFH	: Simfizis-fundus yüksekliği
SGA	: Gebelik Yaşına Göre Küçük
SLC10A1	: Solute Carrier Family 10 Member 1 / Çözünen Taşıyıcı Ailesi 10 Üyesi 1 (protein adı: NTCP)
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences / Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
sTBA	: Serum Total Safra Asidi
TB	: Total Bilirubin
TCA	: Taurocholic Asit
TCDC	: Taurochenodeoxycholic Asit
TFA	: Tahmini Fetal Ağırlık
TGR5	: Takeda G protein-coupled receptor 5 / Takeda G Proteinine Bağlı Reseptör 5
UA	: Umbilikal Arter / Umbilical Artery
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
$\Delta\Delta Ct$ ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	: Delta-delta Ct yöntemi (karşılaştırmalı gen ifadesi hesaplama yöntemi)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Fetal büyümenin evreleri ve büyüme bozukluğu paternleri.....	5
Tablo 2. Fetal büyümenin başlıca endokrin ve moleküler düzenleyicileri	9
Tablo 3. ISUOG Delphi uzlaşısına göre erken ve geç başlangıçlı FGK tanı kriterleri.....	12
Tablo 4. FGK'de tarama, erken tanı ve primer korunma yaklaşımlarının özeti	19
Tablo 5. LGA gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörleri.....	22
Tablo 6. LGA / makrozomiye bağlı maternal, neonatal ve uzun dönem komplikasyonlar	23
Tablo 7. LGA / makrozomi tarama ve erken tanı yöntemlerinin özeti.....	26
Tablo 8. TCA ve TCDCA'nın temel özelliklerinin karşılaştırılması	30
Tablo 9. Safra asitleri ile FGK ilişkisine dair kanıt düzeylerinin özeti.....	37
Tablo 10. Maternal özellikler	48
Tablo 11. Perinatal ve neonatal özelliklerin karşılaştırılması.....	50
Tablo 12. Biyokimyasal özellikler	51
Tablo 13. Neonatal özellikler.....	54
Tablo 14. Gen ifade düzeyleri	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Fetal büyümeyi belirleyen çok faktörlü etkileşim ağı	6
Şekil 2. Erken başlangıçlı FGK'de patofizyolojik kaskad ve HIF1A / BCL2 ekspresyon değişikliklerinin konumu	16
Şekil 3. Primer safra asitlerinin biyosentezi, konjugasyonu ve enterohepatik döngüsü	27
Şekil 4. Fetal-plasental-maternal safra asidi dolaşımı ve dengenin bozulma noktaları	29
Şekil 5. TCA ve TCDCA metabolizmasını düzenleyen genlerin üç katmanlı modeli	35
Şekil 6. Safra asitlerinin fetal büyümeyi etkileyebileceği üç ana biyolojik kapı	39
Şekil 7. Maternal özellikler	49
Şekil 8. Biyokimyasal Özellikler	52
Şekil 9. Neonatal özellikler	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik süresince gerçekleşen fetal büyümenin kümülatif sonucunu yansıtan doğum ağırlığı, yalnızca perinatal dönemin değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda bireyin ilerleyen yaşamındaki büyüme-gelişme özellikleri ile uzun dönem sağlık sonuçlarının öngörülmesinde de önemli bir biyolojik belirteç olarak kabul edilmektedir (1). Normal fetal büyüme, fetüsün genetik büyüme potansiyeli tarafından belirlenir. Maternal, fetal ve plasental faktörlerden etkilenir (2). Perinatal mortalite için en fazla risk gebelik haftalarına göre büyük ve küçük fetüslerde gözükmektedir (3).

Fetal büyüme kısıtlılığı (FGK), maternal, fetal veya plasental kaynaklı patolojik mekanizmaların fetal büyümeyi olumsuz yönde etkilemesi sonucunda fetüsün genetik olarak belirlenmiş büyüme potansiyeline ulaşamaması ile karakterize klinik bir sendromdur (4). FGK yenidoğanlar ölü doğum, nöbetler, sepsis, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, hipoksik iskemik ensefalopati ve yenidoğan ölüm oranı açısından artmış risk altındadır (5). LGA, LGA olan yenidoğanlar, ölü doğum, travmatik doğum, mekanik ventilasyon, brakial pleksus felci ve yenidoğan ölüm oranı açısından artmış risk altındadır (6).

Doğum ağırlığı ile göbek kordon kanındaki metabolitler arasındaki ilişkiler araştırılmış olsa da çalışmaların çoğu enerji, amino asit ve gliserofosfolipid metabolizma yollarına odaklanmıştır (7-9). Hepatositlerde sentezlenen kolesterol metabolitleri olan primer safra asitleri, enerji, lipid ve glikoz metabolizmasını düzenlemede önemlidir (10). Önceki çalışmalarda azalmış doğum ağırlığının maternal serumda artmış toplam safra asidi konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir fakat safra asidi profilleri belirtilmemiştir (11,12).

2024 yılında kordon plazma metabolitlerinin doğum ağırlığıyla ilişkisini değerlendirmek için 2414 metabolomik ve lipidomik çalışılmışlar ve düşük doğum ağırlığı (LBW) ile ilişkili iki primer safra asidi belirlenmiştir. Bunlar taurokolik asit (TCA) ile taurokenodeoksikolik asit (TCDCA)'dır (13). LBW olan vakalarının kordon

kanı örneklerinde TCDCA ve TCA konsantrasyonunun artması, plasenta fonksiyonunun hasar gördüğünü ve plasenta hasarının büyüme kısıtlamasına önemli bir katkıda bulunduğunu düşündürmüştür.

Artmış safra asitleri plasental apoptozu ve vazokonstriksiyona neden olabilir ve bu da plasentanın taşıma işlevini bozabilir. Bu durum yalnızca fetal safra asidi homeostazının dengesizliğini daha da kötüleştirmekle kalmaz, aynı zamanda besin ve oksijenin yetersiz taşınmasına da yol açarak LBW riskini artırır. Fakat, yüksek birincil safra asitlerinin plasenta aracılı fetal büyüme kısıtlamasının nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu belirsizdir. Artmış primer safra asitleri ile plasenta fonksiyonu, LBW arasındaki ilişkinin altında yatan olası mekanizmaları keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bu çalışma kapsamında, FGK ve LGA olgulara ait umbilikal kordon kan örneklerinde; TCDCA ve TCA düzeylerinin değerlendirilmesi ve safra asitlerinin plasentadan fetüse taşınmasını ve detoksifikasyonunu düzenleyen ve primer safra asitlerinin sentezinde ve modifikasyonunda görev alan genlerin araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde genel bilgiler

- Fetal büyüme ve gelişim
- Fetal gelişim kısıtlılığı
- Gebelik yaşına göre büyük fetus
- Safra asitleri ve gebelikte metabolik düzen
- Taurokolik asit ve taurokenodeoksikolik asit
- Safra asitleri ile fetal büyüme arasındaki ilişki

başlıkları altında incelenecektir.

2.1. Fetal Büyüme ve Gelişim

2.1.1. Normal fetal büyüme süreci

Normal fetal büyüme; hücre proliferasyonu, diferansiyasyon ve doku/organ maturasyonu süreçlerinin eş zamanlı ilerlediği, trimesterlere göre değişen hız ve bileşenlere sahip biyolojik bir süreçtir (6-14). Plasental trofoblast invazyonu ve spiral arterlerin fizyolojik dönüşümü, uteroplazental perfüzyonun etkin biçimde kurulmasını sağlayarak fetal büyümenin temel belirleyicilerinden birini oluşturur. Özellikle ikinci trimesterden itibaren bu vasküler yeniden yapılanmanın yeterliliği, fetusun büyüme hızını doğrudan etkilemektedir. Bu sürecin yetersiz veya anormal gerçekleşmesi; uteroplazental kan akımında azalmaya yol açarak FGK ile ilişkili patolojik fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (15-16).

2.1.2. Fetal Büyümenin Evreleri

Fetal büyüme klasik olarak üç ana evrede incelenmektedir: hiperplazi, hiperplazi-hipertrofi ve hipertrofi evreleri. Her bir evre, farklı biyolojik mekanizmaların baskın olduğu dönemleri temsil etmekte olup, bu dönemlerde meydana gelen bozukluklar fetal büyüme paternini kalıcı olarak etkileyebilmektedir (14,15).

Hiperplazi evresi (Erken Gebelik Dönemi) ; gebeliğin ilk trimesterini kapsar ve hücre sayısında hızlı artış ile karakterizedir. Bu dönemde yoğun mitotik aktivite gözlenmekte olup organogenez süreci gerçekleşmektedir. Hücre proliferasyonunu etkileyen genetik anomaliler, enfeksiyonlar veya teratojen maruziyetler fetal gelişim üzerinde kalıcı etkilere yol açabilmektedir. Bu evredeki büyüme bozuklukları genellikle tüm organ sistemlerini etkilediğinden simetrik FGK ile ilişkilidir (15).

Hiperplazi + Hipertrofi Evresi (Orta Gebelik Dönemi); ikinci trimesteri kapsar. Bu evrede hem hücre sayısında artış hem de hücre hacminde büyüme birlikte görülür. Organ gelişimi ve fonksiyonel maturasyon devam ederken, plasental fonksiyonun yeterliliği fetal büyüme açısından kritik hale gelir. Uteroplasental dolaşımın etkinliği, fetusa taşınan oksijen ve besin miktarını belirleyerek büyüme hızını doğrudan etkiler. Bu dönemde ortaya çıkan patolojiler hem hücre sayısını hem de hücre büyüklüğünü etkileyebileceğinden büyüme bozuklukları değişken özellik gösterebilir (14,16).

Hipertrofi Evresi (Geç Gebelik Dönemi); üçüncü trimesteri kapsar. Hücre hacminde artış ve özellikle yağ dokusu birikimi ile karakterizedir. Bu dönemde fetal ağırlık artışı hızlanır ve metabolik faktörler büyüme üzerinde daha belirleyici hale gelir. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) bu evrede önemli rol oynar. Maternal metabolik durum, özellikle diyabet varlığı, LGA gelişimi ile ilişkilidir (17). Hipertrofi evresinde gelişen bozukluklar genellikle asimetrik büyüme kısıtlılığı ile karakterizedir. Bu durumda beyin büyümesi korunurken AC'de küçülme gözlenir (15).

Evre	Gebelik Dönemi	Baskın Hücresel Mekanizma	İlişkili Büyüme Bozukluğu Paterni
Hiperplazi	1. trimester (erken gebelik)	Hücre sayısında hızlı artış, yoğun mitotik aktivite, organogenez	Simetrik fetal büyüme kısıtlılığı
Hiperplazi + Hipertrofi	2. trimester (orta gebelik)	Hücre sayısı ve hacminde birlikte artış; plasental fonksiyon kritikleşir	Değişken özellikte büyüme bozukluğu
Hipertrofi	3. trimester (geç gebelik)	Hücre hacminde artış, yağ dokusu birikimi; insülin/IGF etkisi belirginleşir	Asimetrik FGK (beyin korunur, abdomen küçük) veya LGA

Tablo 1. Fetal büyümenin evreleri ve büyüme bozukluğu paternleri

Kaynak: 14-17.

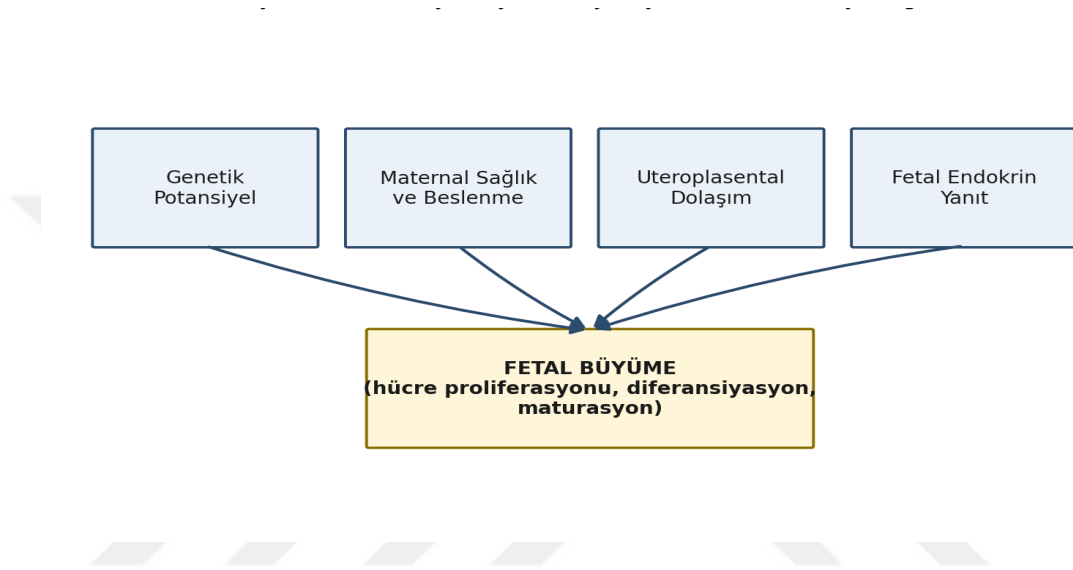
2.1.3. Fetal Büyümeyi Etkileyen Faktörler

Fetal büyüme; genetik potansiyel, maternal sağlık ve beslenme durumu, uteroplasental dolaşım, plasental transport kapasitesi ve fetal endokrin yanıtın etkileşimi ile belirlenen çok faktörlü bir süreçtir (14,15). Bu faktörlerden herhangi birindeki bozulma, fetal büyüme paterninde sapmalara yol açarak FGK veya LGA fetüs gelişimine neden olabilir.

Genetik faktörler fetal büyümenin temel sınırlarını belirlerken, kromozomal anomaliler ve enfeksiyonlar büyüme geriliğine yol açabilmektedir (15). Maternal faktörler arasında beslenme durumu, kronik hastalıklar ve özellikle diyabet önemli yer tutar. Maternal hiperglisemi fetusta hiperinsülinemiye neden olarak aşırı büyümeyi desteklerken, vasküler hastalıklar uteroplasental perfüzyonu bozarak FGK riskini artırmaktadır (17).

Plasental fonksiyon, fetal büyümenin sürdürülebilmesi için kritik öneme sahiptir. Trofoblast invazyonu ve spiral arter dönüşümü ile sağlanan uteroplasental kan akımı, fetusa oksijen ve besin taşınımını belirler. Bu süreçteki yetersizlikler plasental yetmezliğe ve büyüme kısıtlılığına yol açar (17).

Fetal büyümenin hormonal düzenlenmesinde insülin ve IGF'ler merkezi rol oynarken, son yıllarda safra asitlerinin de metabolik sinyal molekülleri olarak büyüme süreçlerine katkı sağladığı gösterilmiştir (10). Ayrıca epigenetik mekanizmalar aracılığıyla intrauterin çevresel faktörler, fetal büyümeyi ve uzun dönem sağlık sonuçlarını etkileyebilmektedir (18).



Şekil 1. Fetal büyümeyi belirleyen çok faktörlü etkileşim ağı

Kaynak: 10,14,15,17,18.

2.1.4. Endokrin ve Moleküler Düzenleyiciler

Fetal büyümenin düzenlenmesinde başta fetal insülin ve IGF'ler eksenini olmak üzere çok sayıda hormonal mekanizma rol oynamaktadır. Bu hormonlar, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve enerji depolanması süreçlerini doğrudan etkileyerek fetal büyümenin temel endokrin omurgasını oluşturur. Bununla birlikte plasental düzeyde besin taşıyıcılarının (glukoz, amino asit ve lipid transport sistemleri) ekspresyonu ile redoks dengesi ve inflamatuvar mikroçevre de büyüme sürecinin önemli modülatörleri arasında yer almaktadır.

IGF eksenini, fetal büyümenin en önemli endokrin düzenleyicilerinden biridir. Gebelik sırasında maternal dolaşımda hipofizer GH'nun (GH) yerini giderek plasental büyüme hormonu (PGH) almakta; PGH ve IGF sistemi birlikte plasental gelişim, maternal metabolik adaptasyon ve fetal büyümenin düzenlenmesinde merkezi rol oynamaktadır. Özellikle IGF-1, fetal büyümenin güçlü bir belirleyicisi olarak kabul edilmekte olup, kordon kanı IGF-1 düzeyleri doğum ağırlığı ve doğum boyu ile pozitif ilişki göstermektedir. IGF-2 ise daha çok plasental büyüme ve erken fetal gelişim süreçlerinde etkili görünmektedir. Bu nedenle güncel literatürde PGH/IGF eksenini, tek başına bir tarama veya öngörü aracı olmaktan ziyade fetal büyümenin biyolojik temelini açıklayan ana endokrin eksenlerden biri olarak değerlendirilmektedir (19).

Tiroid hormonları, özellikle gebeliğin ilk yarısında fetal büyüme ve organ gelişiminin düzenlenmesinde önemli rol oynayan endokrin faktörler arasında yer almaktadır. Fetal tiroid bezinin yeterli fonksiyon kazandığı döneme kadar fetüs, büyük ölçüde maternal tiroid hormonlarına bağımlıdır. Maternal tiroksin (T4), plasental taşıma mekanizmaları ve plasentada bulunan deiyodinaz enzimleri aracılığıyla fetal dolaşıma ulaşarak hücrel farklılaşma, doku maturasyonu ve enerji metabolizmasını etkiler. Güncel çalışmalar, tiroid ekseninin fetal büyüme üzerindeki etkilerinin doğrusal olmadığını; maternal hipotiroidi, hipertiroidi, subklinik tiroid disfonksiyonları ile iyot yetersizliği veya fazlalığının gebelik sonuçlarını farklı biçimlerde etkileyebileceğini göstermektedir. Son yıllarda yayımlanan sistematik derlemeler ve meta-analizler, maternal tiroid fonksiyon bozukluklarının preterm doğum, IUGR, düşük Apgar skoru ve bazı çalışmalarda doğum ağırlığındaki artış gibi olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, tiroid ekseninin fetal büyümeyi yalnızca yetersiz büyüme yönünde değil, normal büyüme paterninden sapmalara yol açabilecek daha geniş bir biyolojik spektrum içinde etkileyebileceğini düşündürmektedir (20).

Adipokinler, fetal büyümenin düzenlenmesinde glukoz ve insülin aracılı mekanizmaların ötesindeki metabolik ve hücrel süreçlerin anlaşılmasına katkı sağlayan önemli düzenleyiciler olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle leptin ve adiponektinin plasental fonksiyonlar, besin taşınımı ve

fetal büyüme üzerindeki etkilerine dikkat çekmektedir. 2024 yılında yayımlanan sistematik bir derleme, maternal leptin ve adiponektin düzeylerindeki değişimlerin fetal büyüme paternleri, plasental besin transferi ve gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğunu; yüksek leptin ve düşük adiponektin düzeylerinin gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve preeklampsia olgularında daha sık gözlemlendiğini bildirmiştir. Aynı derleme, gebelik yaşına göre küçük (SGA) fetüslerde artmış maternal leptin düzeylerinin plasental AMP-aktif protein kinaz (AMPK) aktivasyonunda artış ve mammalian target of rapamycin (mTOR) sinyal yolunda azalma ile ilişkili olduğunu; düşük adiponektin düzeylerinin de benzer moleküler değişikliklerle bağlantı gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, adipokinlerin yalnızca dolaşımdaki biyobelirteçler olmadığını, aynı zamanda plasental büyüme ve besin algılama mekanizmalarını düzenleyen aktif sinyal molekülleri olarak görev yaptığını düşündürmektedir (21).

Güncel literatür, fetal büyümenin düzenlenmesinde plasental besin taşınmasının en az hormonal düzenleme kadar önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle plasentanın amino asit, glukoz ve yağ asidi taşıma kapasitesi, fetüse ulaşan substrat miktarını doğrudan etkileyerek büyüme hızını belirlemektedir. 2024 yılında yayımlanan kapsamlı bir derleme, plasental amino asit taşınmasındaki değişikliklerin hem FGK hem de fetal aşırı büyüme olgularının patogeneğinde rol oynadığını ortaya koymuştur. Aynı derlemede, mammalian target of rapamycin (mTOR) sinyal yolunun taşıyıcı protein ekspresyonu, membran trafiği, hücresel enerji algılama mekanizmaları ve besin duyarlılığı üzerindeki etkileri nedeniyle plasental besin taşınmasının temel düzenleyicilerinden biri olduğu vurgulanmıştır. Bu doğrultuda insülin, IGF'ler, leptin, adiponektin ve diğer metabolik-endokrin sinyallerin önemli bir kısmının etkilerini nihai olarak plasental besin algılama (nutrient sensing) ve taşıma mekanizmaları üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Dolayısıyla plasental besin algılama sistemleri, fetal büyümenin endokrin ve metabolik kontrolünü bütünleştiren merkezi bir düzenleyici ağ olarak değerlendirilmektedir (22).

Son yıllarda safra asitlerinin yalnızca lipid Emilimi ve sindirim süreçlerinde görev alan moleküller olmadığı, aynı zamanda önemli metabolik sinyal düzenleyicileri olarak işlev gördüğü ortaya konmuştur. Özellikle farnesoid X reseptörü (FXR) ve Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5) aracılığıyla etkilerini gösteren safra asitleri, glukoz homeostazının, lipid metabolizmasının ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (10). Gebelikte meydana gelen metabolik adaptasyonlar sırasında safra asidi sentezi ve dolaşımdaki safra asidi kompozisyonunda değişiklikler gözlenebilmekte; bu değişikliklerin maternal insülin duyarlılığı ve enerji metabolizması ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (10). Nitekim güncel çalışmalar, safra asidi profillerindeki değişimlerin GDM ve maternal obezite gibi metabolik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durumun, plasental fonksiyonlar ve besin taşınması üzerindeki etkileri aracılığıyla fetal intrauterin çevreyi değiştirebileceği ve dolaylı olarak fetal büyüme süreçlerini etkileyebileceği düşünülmektedir (23). Bu nedenle safra asitleri, fetal büyümeyi doğrudan düzenleyen klasik hormonlar arasında yer almamakla birlikte, maternal metabolik ortamı ve plasental işlevleri etkileyerek fetal büyümenin dolaylı düzenleyicileri arasında değerlendirilmektedir.

Düzenleyici	Temel Etki Mekanizması	Fetal Büyüme ile İlişkisi
IGF Ekseni (PGH / IGF-1 / IGF-2)	Hücre proliferasyonu, farklılaşma ve enerji depolanması	Kordon kanı IGF-1 düzeyi doğum ağırlığı/boyu ile pozitif ilişkilidir; IGF-2 plasental gelişimde etkilidir
Tiroid Hormonları	Maternal T4'ün plasental taşıma ve deiyodinazlar aracılığıyla fetal dolaşıma geçişi	Hipo/hipertiroidi ve subklinik disfonksiyon; preterm doğum, IUGR, düşük Apgar ile ilişkilendirilir
Adipokinler (Leptin, Adiponektin)	Plasental AMPK artışı / mTOR azalması (yüksek leptin, düşük adiponektin)	SGA'da artmış maternal leptin; GDM ve preeklampside sık gözlenen değişim
Plasental Besin Taşınması (mTOR yolu)	Amino asit, glukoz, yağ asidi taşıyıcı ekspresyonu ve besin algılama	Hem FGK hem fetal aşırı büyüme patogenezinde rol oynar
Safra Asitleri (FXR/TGR5)	Glukoz-lipid homeostazı ve enerji dengesinin düzenlenmesi	Maternal insülin duyarlılığı üzerinden dolaylı fetal büyüme etkisi

Tablo 2. Fetal büyümenin başlıca endokrin ve moleküler düzenleyicileri

Kaynak: 10,19-23.

2.1.5. Fetal Büyümenin Değerlendirilmesi

Fetal büyümenin değerlendirilmesinde ilk trimesterde en güvenilir ölçüt; crown–rump length (CRL; baş–popo mesafesi) ile gebelik yaşının doğru tarihlenmesi; ikinci ve üçüncü trimesterde ise ultrasonografi ile biyometrik ölçümlerden bipariyetal çap (BPD), baş çevresi (HC), abdominal çevre (AC), femur uzunluğu (FL) ve tahmini fetal ağırlığın (EFW) hesaplanması, bunların gebelik yaşına göre persentilize edilmesi ve büyüme hızının seri ölçümlerle izlenmesidir. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji (ACOG), FGK için temel tanımlayıcı olarak EFW veya AC <10. persentil eşiğini verir; <3. persentil ve/veya Doppler bozuklukları ise daha yüksek riskli alt grupları düşündürür (5).

2.1.6. Klinik Önemi

FGK; perinatal ölüm ve ciddi neonatal morbidite riskini artırabilen, ayrıca uzun dönem kardiyometabolik risklerle ilişkilendirilen bir durumdur; Doppler’de UA end-diastolik akım kaybı/revers akım gibi bulgular daha yüksek riskle birlikte (5). LGA/makrozomi ise ACOG’ye göre başta sezaryen, omuz distosisi, ciddi perineal laserasyonlar ve postpartum hemoraji gibi maternal riskleri; neonatal travma ve metabolik komplikasyonları artırır (6). Bu nedenle fetal büyümenin değerlendirilmesi, FGK ve LGA olan bebeklerin erken tespiti, ilerde olabilecek risk faktörlerini önlemede oldukça önem kazanmaktadır.

2.2. Fetal Gelişim Kısıtlılığı (FGK)

2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma

FGK, fetusun genetik büyüme potansiyeline ulaşamaması ile karakterize patolojik bir durumdur. ACOG, FGK'yi prenatal dönemde EFW'nın veya AC'nin gebelik yaşına göre 10. persentilin altında olması şeklinde tanımlamaktadır. Buna karşılık “gebelik yaşına göre küçük” (SGA) terimi, postnatal dönemde doğum ağırlığının 10. persentilin altında olmasıdır (5).

Uluslararası düzeyde kabul gören sınıflandırma ise Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason Derneği (ISUOG) tarafından önerilen Delphi uzlaşısına dayanmaktadır. Bu sınıflamaya göre FGK, başlangıç zamanına bağlı olarak erken ve geç olmak üzere iki ana fenotipe ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı FGK (32. gebelik haftasından önce), genellikle daha ağır plasental yetmezlik ile ilişkili olup; AC veya EFW'nin 3. persentilin altında olması, UA'de end-diyastolik akımın kaybolması ya da tersine dönmesi gibi bulgularla tanımlanabilmektedir. Ayrıca AC/EFW'nin 10. persentilin altında olması ile birlikte uterin arter PI'nin (PI) 95. persentilin üzerinde olması veya UA PI değerinin artmış olması gibi ek Doppler kriterleri de tanıyı desteklemektedir (15).

Geç başlangıçlı FGK (32. gebelik haftası ve sonrası) ise daha heterojen bir klinik tablo sergilemekte ve tanısı daha güç olabilmektedir. Bu grupta AC veya EFW'nin 3. persentilin altında olması ya da AC/EFW'nin 10. persentilin altında bulunmasına ek olarak büyüme eğrisinde belirgin düşüş, serebroplasental oran (CPR)'ın 5. persentilin altında olması veya UA PI değerinin yüksek olması gibi bulgulardan en az ikisinin varlığı tanı açısından anlamlı kabul edilmektedir (15). CPR ise; MCA (MCA, Middle Cerebral Artery) PI'nin, UA (UA, Umbilical Artery) PI'ne oranıdır.

Özellik	Erken Başlangıçlı FGK (<32. hafta)	Geç Başlangıçlı FGK (≥32. hafta)
Temel bulgu	AC veya EFW <3. persentil	AC veya EFW <3. persentil VEYA AC/EFW <10. persentil + ek bulgu
Doppler bulgusu	Umbilikal arterde end-diyastolik akım kaybı veya ters akım	CPR <5. persentil veya umbilikal arter PI artışı
Ek kriter	Uterin arter PI >95. persentil veya umbilikal arter PI artışı (AC/EFW <10. persentil ile birlikte)	Büyüme eğrisinde belirgin düşüş (yukarıdaki bulgulardan en az ikisinin birlikteliği)
Klinik özellik	Genellikle ağır plasental yetmezlik; sık preeklampsi birlikteliği	Daha heterojen klinik tablo; tanı güçlüğü

Tablo 3. ISUOG Delphi uzlaşısına göre erken ve geç başlangıçlı FGK tanı kriterleri

Kaynak: 15.

2.2.2. Epidemiyoloji

FGK'nın prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine ve değerlendirme yöntemlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Klinik uygulamada en yaygın kullanılan tanım, EFW'nın veya AC'nin gebelik yaşına göre 10. persentilin altında olmasıdır. Ancak American College of Obstetricians and Gynecologists bu yaklaşımın bazı sınırlılıkları olduğunu vurgulamaktadır. Buna göre, yalnızca persentil temelli değerlendirme; konstitüsyonel olarak küçük fakat sağlıklı fetüslerin yanlışlıkla patolojik kabul edilmesine neden olabilmekte, buna karşın büyüme potansiyelini kaybetmiş ancak persentil olarak normal sınırlar içinde kalan bazı fetüslerin gözden kaçmasına yol açabilmektedir (5,24).

FGK'nın dünya genelinde gebeliklerin yaklaşık %5–10'unu etkilediği bildirilmektedir ve bu durum perinatal mortalite ile morbiditenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (26). Özellikle erken başlangıçlı FGK olgularında intrauterin ölüm, preterm doğum ve neonatal yoğun bakım ihtiyacı belirgin şekilde artmaktadır. Güncel kılavuzlar, epidemiyolojik değerlendirmede yalnızca fetal ağırlığın değil,

büyüme eğrilerindeki değişimlerin ve Doppler ultrasonografi bulgularının da dikkate alınmasını önermektedir (5,15).

2.2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

FGK'nın etiyolojisi multifaktöriyel olup, maternal, fetal ve plasental faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. ACOG, FGK etiyolojisini bu üç ana başlık altında sınıflandırmakta ve özellikle olguların büyük bir kısmında plasental kökenli patofizyolojik mekanizmaların ön planda olduğunu vurgulamaktadır (5).

Maternal faktörler arasında hipertansif hastalıklar, preeklampsi, kronik vasküler hastalıklar, malnütrisyon ve zararlı alışkanlıklar (sigara, alkol) yer alırken; fetal nedenler arasında kromozomal anomaliler, konjenital malformasyonlar ve intrauterin enfeksiyonlar sayılmaktadır. Bununla birlikte, FGK gelişiminde en belirleyici mekanizmalardan biri plasental disfonksiyondur. ISUOG tarafından önerilen sınıflamada özellikle erken başlangıçlı FGK olgularında, spiral arterlerin yetersiz yapılanması ve buna bağlı gelişen maternal vasküler malperfüzyonun sık görüldüğü belirtilmektedir. Bu durum uteroplasental kan akımında artmış direnç ile karakterizedir ve sıklıkla preeklampsi gibi hipertansif gebelik bozuklukları ile birliktelik göstermektedir (15).

2.2.4. Patofizyoloji

Erken başlangıçlı FGK fenotipinde temel patofizyolojik mekanizma, plasental implantasyon sürecindeki yetersizlik ve buna bağlı gelişen uteroplental perfüzyon bozukluğudur. Bu durum, fetusta kronik hipoksemi ve hipoksi ile karakterize bir süreç başlatır. ISUOG kılavuzlarında tanımlandığı üzere, bu patolojik süreç Doppler ultrasonografide UA PI'de artış ile kendini gösterir ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte UA'de end-diastolik akımın kaybı veya revers akım olması, ayrıca duktus venozus akımında bozulma gibi ileri evre bulgular ortaya çıkabilir (15).

Bu süreç, fetusun adaptif yanıt mekanizmalarının devreye girdiği dinamik bir kaskadı temsil eder. Fetal dolaşım, hipoksiye yanıt olarak kan akımını beyin, kalp ve adrenal bezler gibi hayati organlara yönlendirir; bu durum “beyin koruyucu etki” (brain-sparing) olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu kompensatuvar mekanizmalar sınırlı bir süre etkili olup, uteroplental yetmezliğin ilerlemesi ile birlikte metabolik asidoz gelişme riski artmakta ve fetal dekompanseasyon sürecine girilmektedir (26).

HIF1A (Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha), hücrel hipoksiye yanıtın temel düzenleyicilerinden biri olup, plasental gelişim, anjiyogenez ve vasküler adaptasyon süreçlerinde kritik rol oynar. Fizyolojik gebelikte erken dönemde düşük oksijen ortamı trofoblast proliferasyonunu desteklerken, ilerleyen gebelik haftalarında plasental perfüzyonun artmasıyla birlikte HIF1A aktivitesi azalır. Ancak uteroplental dolaşımın bozulduğu durumlarda ortaya çıkan kronik hipoksi, HIF1A ekspresyonunun artmasına neden olarak hipoksiye yanıt genlerinin aktivasyonunu sürdürür (27).

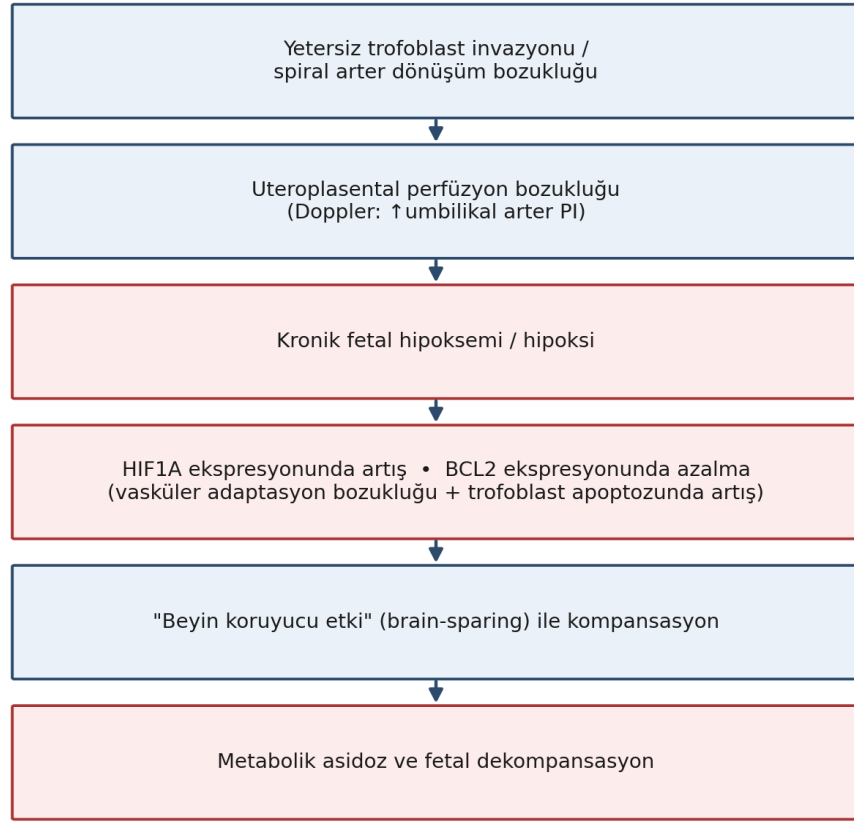
FGK, sıklıkla plasental yetersizlik ve buna bağlı kronik fetal hipoksi ile ilişkilidir. FGK plasentalarında yapılan çalışmalarda, HIF1A ekspresyonunun ve HIF-1 α protein düzeylerinin normal gebeliklere kıyasla anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bu artışın, yetersiz uteroplental perfüzyon sonucu gelişen oksijen eksikliğini yansıttığı ve plasental vasküler yeniden yapılanma, trofoblast invazyonu ile anjiyojenik faktörlerin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (28).

Ayrıca HIF1A, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), glukoz taşıyıcıları ve çeşitli anjiyojenik yolların ekspresyonunu düzenleyerek plasental damar gelişimini etkiler. Bununla birlikte kronik ve aşırı HIF1A aktivasyonu, fizyolojik adaptasyonun ötesine geçerek trofoblast fonksiyonlarında bozulmaya, yetersiz plasental vaskülarizasyona ve fetal besin-oksijen transferinde azalmaya neden olabilir. Bu nedenle HIF1A ekspresyonundaki değişiklikler, plasental hipoksinin moleküler göstergelerinden biri olarak kabul edilmekte ve FGK'nın patofizyolojisinde önemli bir biyobelirteç adayı olarak değerlendirilmektedir (29).

BCL2 (B-cell lymphoma 2) geni ise; mitokondriyal apoptoz yolunun temel düzenleyicilerinden biri olup hücre yaşamı ve ölümü arasındaki dengeyi koruyan başlıca antiapoptotik proteinleri kodlamaktadır. BCL2 proteini, mitokondri dışı membran bütünlüğünü koruyarak sitokrom c salınımını ve kaspaz aktivasyonunu engeller, böylece programlanmış hücre ölümünü baskılar. Normal plasental gelişim sırasında trofoblast proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz arasında hassas bir denge bulunmakta olup, bu dengenin bozulması plasental fonksiyon kaybına ve gebelik komplikasyonlarına yol açabilmektedir (30).

Fetal büyüme kısıtlılığı (FGK), çoğunlukla plasental yetersizlik ile ilişkili bir sendrom olup, plasentalarda artmış trofoblast apoptozu ve hücrel stres bulguları sıklıkla gösterilmiştir. FGK olgularında plasental villöz dokuda apoptotik aktivitenin arttığı, buna karşılık antiapoptotik mekanizmaların zayıfladığı bildirilmiştir. Özellikle BCL2 ekspresyonundaki azalma, trofoblast hücrelerinin yaşam süresinin kısalmasına, villöz yapı bütünlüğünün bozulmasına ve plasental transport kapasitesinin azalmasına katkıda bulunabilmektedir (31).

Bu doğrultuda, plasental hipoksi ve vasküler fonksiyonun düzenlenmesinde merkezi rol oynayan HIF1A geninin ifade düzeylerinin değerlendirilmesi, FGK ile ilişkili moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Özellikle BCL2 düzeylerindeki değişikliklerin belirlenmesi, plasental disfonksiyonun moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasına ve FGK ile ilişkili apoptotik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.



Şekil 2. Erken başlangıçlı FGK'de patofizyolojik kaskad ve HIF1A / BCL2 ekspresyon değişikliklerinin konumu

Kaynak: 15,26-31.

2.2.5. Maternal ve Fetal Sonuçlar

FGK, perinatal mortalite ve morbidite açısından önemli riskler taşımaktadır. Fetal ölüm riski, fetal ağırlık persentilinin azalması ile birlikte artış göstermektedir. Nitekim tahmini fetal ağırlığın 10. persentilin altında olduğu durumlarda risk belirgin şekilde yükselirken, 5. persentilin altındaki olgularda bu risk daha da artmaktadır. ACOG tarafından da vurgulandığı üzere, özellikle UA Doppler incelemesinde end-diastolik akımın kaybolması veya tersine dönmesi, ileri derecede plasental yetmezliği yansıtmakta ve artmış perinatal mortalite ile güçlü şekilde ilişkilidir (5).

FGK ile ilişkili fetal sonuçlar arasında intrauterin ölüm, preterm doğum, LBW, neonatal yoğun bakım ihtiyacı ve nörogelişimsel bozukluklar yer almaktadır. Uzun dönemde ise bu bireylerde kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve metabolik sendrom gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. Maternal açıdan ise FGK sıklıkla preeklampsi ve diğer hipertansif gebelik bozuklukları ile birlikte görülmekte olup, bu durum maternal morbidite riskini de artırmaktadır (5).

2.2.6. Primer Korunma

FGK primer korunması, prekonsepsiyonel dönemde risk faktörlerinin azaltılması ve gebelik sürecinde plasental fonksiyonun korunmasına yönelik yaklaşımları içerir. Güncel kılavuzlar, özellikle sigara kullanımının bırakılması, alkol ve yasa dışı madde kullanımından kaçınılması, yeterli maternal beslenmenin sağlanması ve kronik hastalıkların optimize edilmesini temel korunma stratejileri olarak önermektedir (32-34).

Yüksek riskli gebelerde düşük doz aspirin profilaksisi, özellikle plasenta aracılı komplikasyon öyküsü veya preeklampsi riski bulunan olgularda önerilmektedir. FIGO ve ACOG kılavuzları, aspirinin 12–16. gebelik haftaları arasında başlanmasının erken başlangıçlı plasental disfonksiyon riskini azaltabileceğini bildirmektedir (32,33). Buna karşılık düşük molekül ağırlıklı heparinin FGK'nın primer önlenmesinde rutin kullanımı önerilmemektedir (4).

Ayrıca halk sağlığı düzeyinde tütün kontrolü, enfeksiyonların önlenmesi, antenatal bakım erişiminin artırılması ve düşük gelirli bölgelerde maternal beslenmenin desteklenmesi de FGK yükünün azaltılmasında önemli stratejiler olarak kabul edilmektedir (32,34).

2.2.7. Tarama Yöntemleri

FGK taramasında ilk basamak, birinci trimesterde maternal anamnez ve obstetrik öyküye dayalı risk sınıflamasıdır. Önceki FGK öyküsü, kronik hipertansiyon, preeklampsi, sigara kullanımı ve düşük maternal vücut kitle indeksi gibi faktörler yüksek risk belirteçleri olarak değerlendirilmektedir (32).

Düşük riskli gebeliklerde temel tarama yöntemi simfizis-fundus yüksekliği (SFH) ölçümüdür. SFH ölçümündeki gerilik, fetal büyüme bozukluğu açısından ileri değerlendirme gerektirebilir. FIGO, SFH ölçümünü özellikle düşük kaynaklı sağlık sistemlerinde basit ve düşük maliyetli bir tarama yöntemi olarak önermektedir (32).

Biyokimyasal ve Doppler temelli tarama yöntemleri son yıllarda önem kazanmıştır. İlk trimesterde düşük gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A) ve düşük plasental büyüme faktörü (PIGF) düzeyleri ile yüksek serum alfa-fetoprotein (AFP) değerleri plasental disfonksiyon ve FGK riski ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında uterin arter Doppler incelemesi, özellikle erken başlangıçlı FGK olgularında uteroplakental dolaşım bozukluğunu göstermede yararlı olabilir. Ancak mevcut veriler, bu yöntemlerin tek başına evrensel tarama amacıyla yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığını göstermektedir (32,15).

2.2.8. Erken Tanıda Kullanılan Yöntemler

FGK'nın erken tanısında temel yöntem ultrasonografik fetal biyometri değerlendirmesidir. EFW ve AC ölçümleri en sık kullanılan parametrelerdir. Ancak güncel yaklaşım, yalnızca tek bir biyometrik ölçüm yerine büyüme trasesi ve seri ölçümlerin değerlendirilmesini önermektedir (32,35).

Doppler ultrasonografisi, erken tanı ve izlemde kritik öneme sahiptir. Umbilikal arter Doppleri plasental direnç artışını göstermede temel yöntemdir. Özellikle erken başlangıçlı FGK'da prognostik değer taşır. MCA Doppleri ve CPR ise geç başlangıçlı

FGK'da fetal hemodinamik adaptasyonu değerlendirmede kullanılmaktadır. Ayrıca ductus venosus Doppler incelemesi ileri olgularda fetal dekompanseasyonun belirlenmesine yardımcı olur (15,35).

Son yıllarda çok parametrelî öngörü modelleri ve yapay zekâ temelli algoritmalar geliştirilmiştir. Bu modeller maternal faktörler, biyokimyasal belirteçler, Doppler bulguları ve fetal biyometriyi birlikte değerlendirerek FGK riskini öngörmeyi amaçlamaktadır. Ancak modellerin çoğu halen dış doğrulama aşamasındadır ve rutin klinik kullanım için yeterli standardizasyona ulaşmamıştır (35).

Yöntem / Yaklaşım	Kullanım Amacı	Klinik Not
Anamnez temelli risk sınıflaması	1. trimester; yüksek risk grubunun belirlenmesi	Önceki FGK, kronik hipertansiyon, sigara, düşük BKİ
Simfizis-Fundus Yüksekliği (SFH)	Düşük riskli gebelerde temel tarama	Düşük maliyetli; kısıtlı kaynaklı sistemlerde önerilir
Biyokimyasal belirteçler (PAPP-A, PlGF, AFP)	1. trimester plasental disfonksiyon riskinin belirlenmesi	Tek başına yeterli duyarlılık/özgüllüğe sahip değildir
Doppler USG (uterin arter, umbilikal arter, MCA/CPR, ductus venosus)	Uteroplasental dolaşım ve fetal adaptasyonun izlenmesi	Erken tanı ve prognoz açısından kritik
Çok parametrelî / yapay zekâ modelleri	Bütüncül risk öngörüsü	Halen doğrulama aşamasında
Düşük doz aspirin profilaksisi	Yüksek riskli gebelerde primer korunma	12-16. gebelik haftaları arasında başlanması önerilir

Tablo 4. FGK'de tarama, erken tanı ve primer korunma yaklaşımlarının özeti

Kaynak: 4,15,32-35.

2.3. Gebelik Yaşına Göre Büyük Fetüs

2.3.1. Tanım ve Tanı Kriterleri

LGA, fetal veya neonatal doğum ağırlığının aynı gebelik haftasındaki referans popülasyonun 90. persantilinin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. LGA kavramı, gestasyonel yaşa göre değerlendirme yapılmasını esas alırken, makrozomi terimi genellikle gebelik haftasından bağımsız olarak doğum ağırlığının 4000 g veya 4500 g üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu nedenle LGA ve makrozomi kavramları sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da, klinik ve epidemiyolojik açıdan farklı anlamlar taşımaktadır (6,36).

Antenatal dönemde LGA tanısı çoğunlukla ultrasonografik fetal biyometri ölçümlerine dayanır. HC, AC, BPD ve FL ölçümleri kullanılarak EFW hesaplanmaktadır. Özellikle AC'nin 90. persantil üzerinde olması, fetal aşırı büyümenin en erken ve en duyarlı göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (38). Bununla birlikte ultrasonografik tahminlerin hata payı %10–15 arasında değişebilmekte olup, kesin tanı ancak doğum sonrası gerçek doğum ağırlığının değerlendirilmesiyle konulabilmektedir (6,38).

Son yıllarda yayınlanan uluslararası kılavuzlar, LGA tanısında yalnızca fetal ağırlığın değil, maternal özellikler, fetal büyüme paterni ve gebelik haftasının birlikte değerlendirilmesini önermektedir. Bu yaklaşım, gereksiz obstetrik müdahalelerin azaltılması ve yüksek riskli olguların daha doğru belirlenmesi açısından önem taşımaktadır (6,39).

2.3.2. Epidemiyoloji

LGA, günümüzde perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Dünya genelinde LGA prevalansı kullanılan tanı

kriterlerine, maternal demografik özelliklere ve toplumların metabolik profillerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Son yıllarda maternal obezite ve GDM prevalansındaki artışa paralel olarak LGA sıklığında da belirgin bir yükseliş gözlenmiştir (40,41).

Yüksek gelirli ülkelerde LGA prevalansının %8–15 arasında değiştiği bildirilmektedir. GDM varlığında bu oran %20–40'a kadar çıkabilmektedir (42). Özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde artan maternal beden kitle indeksi (BKİ) ve ileri anne yaşı, LGA sıklığındaki yükselişin temel nedenleri arasında gösterilmektedir. Buna karşılık Asya toplumlarında ortalama doğum ağırlıkları daha düşük olduğundan LGA oranları nispeten daha azdır (43).

Türkiye’de term gebelerde geniş örneklemli bir çalışmada LGA doğumların perinatal sonuçları değerlendirilmiş; toplam 4286 olguda 234 LGA doğum raporlanmıştır (44).

Son yıllarda yapılan büyük kohort çalışmaları, LGA’nın yalnızca fetal büyümenin aşırı artışıyla ilişkili olmadığını, aynı zamanda ilerleyen yaşam dönemlerinde çocukluk çağı obezitesi, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimi açısından da önemli bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle LGA günümüzde yalnızca obstetrik bir sonuç değil, aynı zamanda nesiller arası metabolik risk aktarımının göstergesi olarak değerlendirilmektedir (45,46).

2.3.3. Risk Faktörleri

LGA gelişiminde genetik, çevresel ve metabolik birçok faktör rol oynamaktadır. Güncel literatürde en güçlü risk faktörleri maternal diyabet, maternal obezite ve gebelik sırasında aşırı kilo alımı olarak bildirilmektedir (42).

Maternal hiperglisemi, fetal pankreasta insülin sekresyonunu artırarak fetal anabolizmayı hızlandırmakta ve özellikle abdominal yağ dokusunda belirgin

büyümeye yol açmaktadır. Pedersen hipotezi ile açıklanan bu mekanizma günümüzde halen LGA patogenezinin temelini oluşturmaktadır (42).

Gebelik öncesi obezite de bağımsız bir risk faktörüdür. Obez kadınlarda insülin direnci, kronik inflamasyon ve artmış lipid transferi nedeniyle fetal aşırı büyüme daha sık görülmektedir (47). Ayrıca IOM önerilerinin üzerinde gestasyonel kilo alımı olan gebelerde LGA riski anlamlı olarak artmaktadır (48). Bunlara ek olarak ileri anne yaşı, multiparite, erkek fetus, postterm gebelik, önceki gebelikte LGA öyküsü, ailesel iri yapıllılık ve yardımcı üreme teknikleriyle elde edilen bazı gebelikler de risk faktörleri arasında yer almaktadır (38,49).

Son yıllarda maternal lipid metabolizmasının da fetal büyümede önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle erken gebelikte yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyleri LGA gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (50).

Kategori	Risk Faktörleri
Metabolik	Maternal diyabet (Pedersen hipotezi), maternal obezite, aşırı gestasyonel kilo alımı
Demografik / Obstetrik	İleri anne yaşı, multiparite, postterm gebelik, önceki LGA öyküsü, ailesel iri yapıllılık
Fetal	Erkek fetus
Biyokimyasal	Erken gebelikte yüksek trigliserid, düşük HDL düzeyi
Diğer	Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen bazı gebelikler

Tablo 5. LGA gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörleri

Kaynak: 38,42,47-50.

2.3.4. Perinatal Komplikasyonlar

LGA fetüsler hem maternal hem de neonatal komplikasyonlar açısından yüksek risk taşımaktadır. Fetal büyüklüğün artması doğum eylemi sırasında mekanik

güçlüklerin ortaya çıkmasına neden olmakta ve obstetrik girişim oranlarını artırmaktadır (38).

Maternal komplikasyonlar arasında uzamış doğum eylemi, operatif vajinal doğum, sezaryen doğum, postpartum hemoraji ve üçüncü-dördüncü derece perineal laserasyonlar bulunmaktadır. Özellikle fetal ağırlığın 4500 gramın üzerinde olduğu olgularda sezaryen oranlarında belirgin artış gözlenmektedir (6).

Neonatal komplikasyonların başında omuz distosisi gelmektedir. Omuz distosisi brakiyal pleksus yaralanması, klavikula kırığı ve humerus kırığı gibi ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra yenidoğan hipoglisemisi, polisitemi, hiperbilirubinemi, solunum sıkıntısı ve yoğun bakım gereksinimi de LGA bebeklerde daha sık görülmektedir (36).

Uzun dönem sonuçlar açısından değerlendirildiğinde ise çocukluk çağı obezitesi, insülin direnci, metabolik sendrom ve erişkin dönemde kardiyometabolik hastalık riskinin arttığı bildirilmektedir. Bu durum fetal aşırı büyümenin yaşam boyu sağlık üzerinde etkileri olabileceğini göstermektedir (45).

Dönem	Komplikasyonlar
Maternal	Uzamış doğum eylemi, operatif vajinal doğum, sezaryen doğum, postpartum hemoraji, 3.-4. derece perineal laserasyon
Neonatal (erken)	Omuz distosisi, brakiyal pleksus yaralanması, klavikula/humerus kırığı, hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi, solunum sıkıntısı
Uzun dönem	Çocukluk çağı obezitesi, insülin direnci, metabolik sendrom, erişkin dönemde kardiyometabolik hastalık riski

Tablo 6. LGA / makrozomiye bağlı maternal, neonatal ve uzun dönem komplikasyonlar

Kaynak: 6,36,38,45.

2.3.5. Primer Korunma

Primer korunmanın temel amacı, gebelik öncesi ve gebelik sırasında değiştirilebilir risk faktörlerinin; maternal diyabet, obezite ve aşırı gebelik kilo alımı gibi faktörlerin kontrol altına alınmasıdır. Maternal BKİ'nin gebelik öncesinde optimize edilmesi, düzenli fiziksel aktivite ve dengeli beslenme makrozomi riskini azaltan temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır (6,48).

Gebelikte önerilen kilo alım sınırlarına uyulması önemlidir. IOM rehberine göre aşırı gestasyonel kilo alımı fetal aşırı büyüme riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır (48). Özellikle GDM gelişiminin önlenmesi ve erken yönetimi makrozomi korunmasında kritik rol oynar. Bu nedenle yüksek riskli kadınlarda erken glukoz taraması, diyet düzenlenmesi ve gerektiğinde insülin tedavisi önerilmektedir (51).

Ayrıca maternal hipergliseminin kontrolü fetal hiperinsülinemiyi azaltarak aşırı fetal büyümeyi önleyebilir (51). Maternal diyabet dışında multiparite, ileri maternal yaş ve önceki makrozomik doğum öyküsü de önemli risk faktörleridir. Bu nedenle prekonsepsiyonel danışmanlık ve riskli gebelerin yakın antenatal izlemi korunma stratejisinin önemli bileşenleridir (6,52).

2.3.6. Tarama Yöntemleri

Makrozomi taramasında ilk basamak maternal risk faktörlerinin değerlendirilmesidir. Obezite, diyabet, önceki makrozomik doğum öyküsü, postterm gebelik ve aşırı kilo alımı yüksek risk göstergeleri olarak kabul edilmektedir (6,36).

Gebelikte rutin fundal yükseklik ölçümü fetal büyümenin değerlendirilmesinde kullanılabilir; beklenenden büyük fundal yükseklik ölçümleri makrozomi açısından ileri inceleme gerektirebilir (52). Ancak klinik muayenenin tek başına doğruluğu sınırlıdır.

Ultrasonografi taramada en sık kullanılan yöntemdir. Özellikle AC ve EFW ölçümleri fetal aşırı büyümeyi değerlendirmede kullanılır. Bununla birlikte ultrasonografik fetal ağırlık tahmininin hata payı yüksek olduğundan, özellikle ileri doğum ağırlıklarında duyarlılık azalabilmektedir (36,52).

Gestasyonel diyabet taraması makrozomi açısından önemli bir indirekt tarama yöntemidir. American Diabetes Association (ADA) ve ACOG, 24–28. haftalarda oral glukoz tolerans testi yapılmasını önermektedir. Yüksek riskli kadınlarda ise ilk trimesterde erken tarama önerilmektedir (51,53).

2.3.7. Erken Tanıda Kullanılan Yöntemler

LGA/Makrozomi erken tanısında temel yöntem seri ultrasonografik fetal biyometri değerlendirmesidir. Özellikle AC artışı fetal hiperinsülineminin erken göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (6,36).

Ultrasonografide Hadlock formülü gibi biyometrik hesaplamalar kullanılmasına rağmen, doğum ağırlığı arttıkça tahmin doğruluğu azalmaktadır. Bu nedenle ultrasonografik değerlendirme klinik risk faktörleri ile birlikte yorumlanmalıdır (36,52).

Maternal glisemik kontrolün değerlendirilmesi de erken tanıda önemlidir. HbA1c ve açlık glukoz düzeyleri, özellikle diyabetik gebelerde LGA riskini öngörmede yardımcı olabilir (51).

Bunun yanı sıra; maternal insülin direnci, leptin, adiponektin, IGF-1 gibi biyokimyasal belirteçlerin LGA ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Ancak bu belirteçler henüz rutin klinik tarama algoritmalarına girmemiştir ve standardizasyon eksikliği nedeniyle araştırma aşamasındadır (54).

Gelecekte yapay zekâ destekli risk modelleri, metabolomik analizler ve plasental biyobelirteçlerin kullanıma girmesiyle LGA öngörüsünün daha hassas hale gelmesi beklenmektedir (55).

Yöntem	Açıklama
Maternal risk değerlendirmesi	Obezite, diyabet, önceki makrozomik doğum, postterm gebelik, aşırı kilo alımı
Fundal yükseklik ölçümü	Basit tarama yöntemi; tek başına doğruluğu sınırlıdır
Ultrasonografi (AC, EFW, Hadlock formülü)	En sık kullanılan yöntem; doğum ağırlığı arttıkça tahmin hatası artar
Gestasyonel diyabet taraması (OGTT, 24-28. hafta)	Önemli indirekt tarama yöntemi; yüksek riskte 1. trimesterde erken tarama önerilir
HbA1c ve açlık glukozu	Diyabetik gebelerde LGA riskinin öngörülmesine yardımcı olabilir
Biyokimyasal belirteçler (insülin direnci, leptin, adiponektin, IGF-1)	Araştırma aşamasında; henüz rutin tarama algoritmasına girmemiştir

Tablo 7. LGA / makrozomi tarama ve erken tanı yöntemlerinin özeti

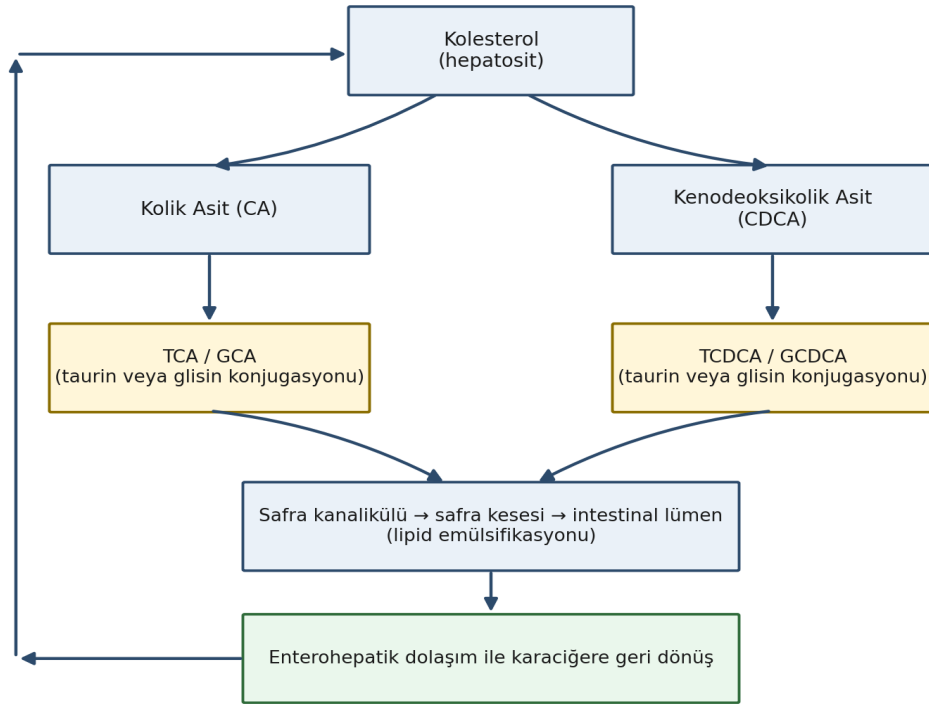
Kaynak: 6,36,51-54.

2.4. Safra Asitleri ve Gebelikte Metabolik Düzen

2.4.1. Safra Asitlerinin Biyosentezi ve Metabolizması

Safra asitleri, karaciğerde kolesterolden türetilen biyolojik olarak aktif moleküller olup lipid sindirimi ve metabolik düzenleme süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. Primer safra asitleri başlıca kolik asit (CA) ve kenodeoksikolik asit (CDCA) olup, hepatositlerde kolesterolün enzimatik dönüşümü sonucunda sentezlenmektedir. Bu primer safra asitleri, hepatositler içinde glisin veya taurin ile konjuge edilerek, örneğin taurokolik asit (TCA) ile taurokenodeoksikolik asit (TCDCA), daha suda çözünür hale getirilmekte ve böylece safra içerisinde taşınabilirlikleri artırılmaktadır.

Konjuge safra asitleri safra kanalikülleri aracılığıyla safra yollarına salınmakta, intestinal lümen'e ulaştıktan sonra lipid emilimini kolaylaştırmakta ve büyük oranda enterohepatik dolaşıma katılarak yeniden karaciğere geri dönmektedir. Bu döngü, safra asidi havuzunun korunmasını sağlarken aynı zamanda metabolik homeostazın devamlılığında önemli bir rol oynamaktadır (56).



Şekil 3. Primer safra asitlerinin biyosentezi, konjugasyonu ve enterohepatik döngüsü

Kaynak: 56.

2.4.2. Gebelikte Safra Asidi Düzeylerindeki Değişiklikler

Gebelik süresince hormonal ve metabolik değişikliklere bağlı olarak safra asidi homeostazında fizyolojik farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Özellikle östrojen ve

progesteron düzeylerindeki artış, hepatik safra akışını ve safra asidi transport sistemlerini etkileyerek serum safra asidi kompozisyonunda değişimlere yol açabilmektedir. Bu süreçte primer safra asitlerinin taurine konjuge formları olan TCA ve TCDCA gibi bileşiklerin düzeylerinde gebelik ilerledikçe artış veya relatif dağılım değişiklikleri gözlenebilmektedir (57,58).

Maternal metabolik durum, özellikle obezite ve GDM varlığı, safra asidi profilini etkileyerek bu değişimlerin belirginleşmesine neden olabilmektedir. Bu durum, plasental transport mekanizmaları ve fetal metabolik ortam üzerinde dolaylı etkiler oluşturarak fetal büyüme paternini etkileyebilecek potansiyel bir biyokimyasal zemin hazırlamaktadır (10,23).

Fizyolojik sınırlar içinde kalan bu değişiklikler genellikle klinik sonuç doğurmazken, safra asidi düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği durumlarda intrahepatik gebelik kolestazı (ICP) gelişmekte ve bu durum hem maternal semptomlar hem de fetal komplikasyonlar ile ilişkilendirilmektedir. Bu bağlamda safra asidi alt tiplerinin, özellikle TCA ve TCDCA düzeylerinin değerlendirilmesi, fetal büyüme bozukluklarının patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır (57,58).

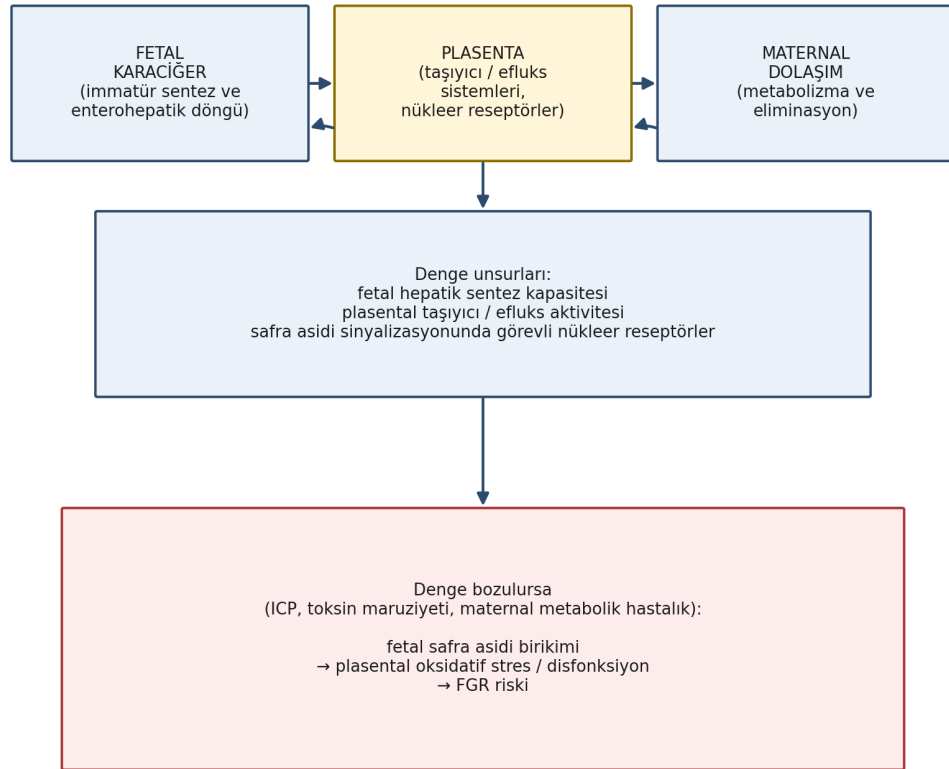
2.4.3. Fetal–Plasental Ünitelerde Safra Asitlerinin Rolü

Fetal dönemde safra asidi sentezi birinci trimesterden itibaren başlamakla birlikte, fetal hepatik metabolizma ve safra asidi düzenleyici sistemler fonksiyonel olarak immatürdür. Fetüste enterohepatik dolaşımın henüz gelişmemiş olması ve safra asidi metabolizmasında görev alan enzim ve taşıyıcıların sınırlı ekspresyonu nedeniyle, oluşan safra asitlerinin önemli bir kısmı plasenta aracılığıyla maternal dolaşıma taşınarak burada metabolize ve elimine edilmektedir.

Bu süreç, maternal ve fetal dolaşım arasında çift yönlü bir alışverişi ifade eden “fetal–plasental–maternal safra asidi dolaşımı” kavramı ile tanımlanmaktadır. Bu dolaşımın

dengesi; fetal karaciğerin sentez kapasitesi, plasental taşıyıcı proteinlerin, özellikle taşıyıcı ve efluks sistemleri, aktivitesi ve safra asidi sinyalizasyonunda rol oynayan nükleer reseptörler tarafından belirlenmektedir. Bu sistem, fetusun safra asidi birikimine karşı korunmasında kritik bir rol üstlenmektedir (59).

Bu fizyolojik dengenin bozulması durumunda, örneğin ICP, çevresel toksin maruziyeti veya maternal metabolik hastalıklar varlığında, safra asidi birikimi meydana gelebilmekte ve bu durum plasental fonksiyon bozukluğu, artmış oksidatif stres ve hücre hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Sonuç olarak bu değişikliklerin, FGK gibi intrauterin büyüme bozukluklarının patogenezi katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (59).



Şekil 4. Fetal–plasental–maternal safra asidi dolaşımı ve dengenin bozulma noktaları

Kaynak: 59.

2.5. Taurokolik Asit ve TaurokenodeoksikolikAsit

2.5.1. Kimyasal Yapıları ve Özellikleri

TCA, CA'nın taurin ile konjuge edilmiş formu olup; TCDCA ise CDCA'nın taurin ile konjugasyonu sonucu oluşan bir safra asidi türevidir. Bu konjugasyon reaksiyonu, safra asitlerinin biyokimyasal özelliklerini belirgin şekilde değiştirerek moleküllerin daha hidrofilik hale gelmesini sağlar. Böylece safra asitlerinin suda çözünürlüğü artmakta, hücre membranlarından geçiş özellikleri ve dolaşımdaki taşınma dinamikleri farklılaşmaktadır (56).

Taurin ile konjugasyon aynı zamanda safra asitlerinin iyonizasyon özelliklerini etkileyerek fizyolojik pH aralığında daha stabil kalmalarına katkıda bulunur. Bu durum, özellikle enterohepatik dolaşım ve hücresel transport süreçlerinde TCA ve TCDCA'nın biyoyararlanımını ve biyolojik aktivitesini artırmaktadır (56).

Özellik	TCA	TCDCA
Öncül primer safra asidi	Kolik asit (CA)	Kenodeoksikolik asit (CDCA)
Konjugasyon	Taurin konjugasyonu	Taurin konjugasyonu
Fiziksel özellik	Artmış hidrofilisite ve suda çözünürlük	Artmış hidrofilisite ve suda çözünürlük
Başlıca fizyolojik işlev	Lipid emülsifikasyonu, yağda çözünen vitamin absorpsiyonu	Lipid emülsifikasyonu, yağda çözünen vitamin absorpsiyonu
Sinyal molekülü işlevi	FXR/TGR5 aracılı glukoz-lipid metabolizması düzenlenmesi	FXR/TGR5 aracılı glukoz-lipid metabolizması düzenlenmesi
Klinik ilişkilendirme	FGK, SGA riski ile ilişkilendirilmiştir	FGK, SGA riski ile ilişkilendirilmiştir

Tablo 8. TCA ve TCDCA'nın temel özelliklerinin karşılaştırılması

Kaynak: 10,56,60.

2.5.2. Fizyolojik Görevleri

TCA ve TCDCA, safra asidi havuzunun önemli bileşenleri olarak başlıca lipid emülsifikasyonu ve yağda çözünen vitaminlerin intestinal absorpsiyonunda rol oynamaktadır. Bu klasik fonksiyonlarının yanı sıra safra asitlerinin günümüzde metabolik sinyal molekülleri olarak da işlev gördüğü bilinmektedir. Özellikle FXR ve TGR5 genleri üzerinden etki göstererek glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (10).

Gebelik sürecinde bu sinyal yolları, maternal insülin duyarlılığı, enerji dengesi ve lipid metabolizması üzerinde etkili olmakta; dolaylı olarak fetusa sağlanan besin akışını modüle edebilmektedir. Bu nedenle safra asidi alt tiplerinin, özellikle TCA ve TCDCA düzeylerindeki değişimlerin, maternal metabolik durum ve fetal büyüme paternleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (60). Bu özellikleri, FGK ve LGA gibi büyüme anomalilerinin biyokimyasal temelini anlaşılmada önem taşımaktadır.

2.5.3. Maternal ve Fetal Dolaşımdaki Roller

Gebelik süresince maternal dolaşımdaki safra asidi düzeyleri ve kompozisyonu, hormonal ve metabolik değişimlere bağlı olarak kademeli farklılıklar gösterebilmektedir. Fetal dönemde ise hepatik metabolizma ve safra asidi düzenleyici mekanizmalar henüz tam olarak olgunlaşmadığından, oluşan safra asitlerinin önemli bir kısmı plasenta aracılığıyla maternal dolaşıma taşınarak burada metabolize edilmekte ve böylece fetal homeostaz korunmaktadır (59).

Sağlıklı gebeliklerde safra asidi alt tiplerinin dağılımına ilişkin yapılan çalışmalar, özellikle orta gestasyon döneminde, 25–28. haftalar, taurin ile konjuge safra asitlerinin toplam safra asidi havuzu içindeki oranının, postpartum döneme kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu artışın, gebelikte

değişen metabolik gereksinimler ve plasental transport mekanizmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca TCA'nın bazı biyokimyasal belirteçler ile ilişkili olabileceği ve maternal-fetal metabolik etkileşimde rol oynayabileceği bildirilmiştir (58).

2.5.4. Gebelikte Klinik Önemi

Gebelikte safra asidi fizyolojisinin önemi, en görünür biçimde ICP bağlamında ortaya çıkar. Gebeliğe özgü hormonal ortam, özellikle östrojen ve progesteron metabolitleri üzerinden safra akımını bozabildiği için, safra asitlerinin maternal dolaşımında yükselmesine ve fetoplasental ünitenin bu yükselişe maruz kalmasına yol açabilir. Bu durum plasental taşıma kapasitesini aşarsa, normalde fetüsü koruyan maternal-fetal gradyan tersine dönebilir ya da en azından etkisizleşebilir. Sonuçta fetal dolaşım ve plasental doku daha yüksek safra asidi yüküne maruz kalır (59).

Yükselmiş maternal toplam safra asidi düzeylerinin LBW, intrauterin FGK ve gebelik haftasına göre küçük bebek riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Üstelik bu ilişkinin yalnızca ağır kolestatik tablolarla sınırlı olmayabileceği; safra asidi artışının sürekli bir eksen üzerinde risk birikimi oluşturabileceği ileri sürülmüştür. Bu bulgu, TCA ve TCDCA gibi bireysel safra asidi türlerinin de yalnızca “karaciğer testleriyle ilişkili” moleküller olarak değil, plasental stres ve fetal büyüme sonucuyla bağlantılı metabolik işaretler olarak düşünülmesini destekler (11,12).

Song ve arkadaşları ile Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda bildirilen risk ilişkileri esas olarak toplam safra asidi yüküne dayanmaktadır. Bu nedenle, TCA ve TCDCA gibi spesifik safra asitlerinin klinik önemi, toplam safra asidi havuzunun biyolojik olarak aktif ve dolaşımında taşınabilen fraksiyonlarını temsil etmelerinden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla mevcut veriler ışığında TCA ve TCDCA'yı doğrudan nedensel belirteçler olarak değerlendirmekten ziyade, safra asidi metabolizmasındaki değişiklikleri yansıtan ve fetal büyüme bozukluklarının patofizyolojisinde rol oynayabilecek “nedensel aday araçlar” ile “spesiasyon temelli

ileri biyobelirteç adayları” olarak konumlandırmak daha uygun görünmektedir. Bu yaklaşım, toplam safra asitleri ile ilişkili klinik riskin altında yatan mekanizmaların daha ayrıntılı biçimde anlaşılmasına katkı sağlayabilir (11,12).

2.5.5. Taurokolik Asit ve Taurokenodeoksikolik Asit’in Metabolizmasını Düzenleyen Genler

TCA ve TCDCA ekseninin genetik ve moleküler düzenlenmesi üç katmanda ele alınabilir.

İlk katman sentezdir: CYP7A1 klasik safra asidi sentezinin hız kısıtlayıcı basamağını belirler; bu nedenle bu genin ekspresyonu ve regülasyonu hem kolat hem kenodeoksikolat havuzunun başlangıç büyüklüğünü etkiler (61).

İkinci katman konjugasyondur: BAAT (Bile Acid Aminotransferase), primer safra asitlerine taurine veya glisin eklenmesini sağlayarak TCA ve TCDCA’nın oluşumunu mümkün kılar (61).

Üçüncü katman taşıma ve geri-bildirimdir: SLC10A1 (NTCP) geni, karaciğer hücrelerinin, hepatositlerin, bazolateral membranında bulunan sodyuma bağımlı taurokolat kotransport polipeptidini (NTCP; sodium taurocholate cotransporting polypeptide) kodlar. NTCP, portal dolaşımdan karaciğere safra asitlerinin geri alımını sağlayan başlıca taşıyıcı olup, enterohepatik dolaşımın devamlılığında kritik rol oynar. Özellikle konjuge safra asitleri olan TCA ve TCDCA, NTCP aracılığıyla hepatositlere taşınmaktadır. Bu nedenle SLC10A1/NTCP sistemi, safra asidi havuzunun korunması ve serum safra asidi düzeylerinin düzenlenmesinde temel öneme sahiptir (62).

ABCB11 (BSEP), hepatositlerin kanaliküler membranında bulunan Bile Salt Export Pump (BSEP) olarak adlandırılan safra tuzu taşıyıcısını kodlar. BSEP, safra asitlerinin hepatositlerden safra kanaliküllerine aktif olarak taşınmasını sağlayan temel taşıyıcı protein olup, safra asidi sekresyonunun hız kısıtlayıcı basamaklarından birini

oluşturur. Bu nedenle ABCB11/BSEP sistemi, safra asidi homeostazının korunmasında merkezi bir role sahiptir (63).

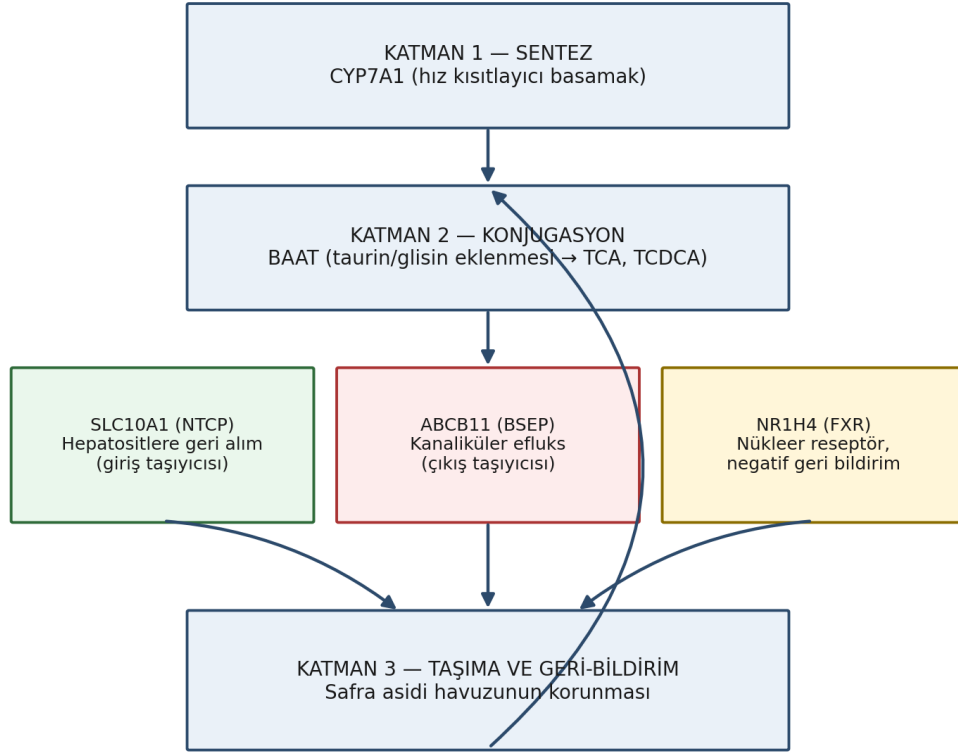
FXR (Farnesoid X Receptor, NR1H4), safra asidi homeostazının temel düzenleyicilerinden biri olan ligand-bağımlı bir nükleer reseptördür. Özellikle CDCA başta olmak üzere safra asitleri tarafından aktive edilen FXR, safra asidi sentezi, taşınması ve enterohepatik dolaşımın düzenlenmesinde merkezi rol oynar. FXR aktivasyonu, ince bağırsakta fibroblast büyüme faktörü 19 (FGF19) ekspresyonunu artırırken, karaciğerde safra asidi sentezinin hızı kısıtlayıcı enzimi olan CYP7A1'in baskılanmasına yol açar. Böylece safra asidi sentezi üzerinde negatif geri bildirim mekanizması oluşturularak hepatositlerde toksik safra asidi birikimi önlenir (10).

Gebelikte genetik kırılganlık, özellikle kolestatik fenotiplerde daha görünür olur. ABCB11, ABCB4, ATP8B1, ABCC2 ve TJP2 gibi safra oluşumu ve taşınmasında yer alan genlerdeki varyasyonlar ya da fonksiyonel hassasiyetler, ICP ile ilişkilendirilmiştir. Bu genetik yatkınlık doğrudan "FGK geni" anlamına gelmez; ancak maternal safra asidi yükünü ve dolayısıyla plasental maruziyeti artırarak FGK riskine dolaylı katkı sağlayabilir. Özellikle plasental homeostazın da bozulduğu gebeliklerde, genetik olarak sınırda işleyen bu taşıma ağlarının klinik etkisi daha görünür hâle gelebilir (59).

Bu çerçevede en dengeli argüman şudur: TCA ve TCDCA'nın genetik metabolizması, tek bir genden çok, sentez, konjugasyon, hepatik/plasental taşıma ve nükleer reseptör geri-bildirim ağının bütüncül işleyişine bağlıdır. FGK açısından anlamlı olan da bu bütüncül ağın bozulmasıdır. Dolayısıyla gelecekteki çalışmalarda yalnızca total safra asidine değil, safra asidi spesiasyonuna, transporter genotiplerine, plasental ekspresyon paternlerine ve maternal-fetal biyolojik örneklerde paralel ölçümlere odaklanmak daha açıklayıcı olacaktır (7,8,11,12,59,61-63).

Bu çalışmada özellikle plasental/fetal taşıma, safra asidi homeostazı, hipoksi ve apoptoz ile ilişkili genler üzerine odaklanılacaktır. Bu nedenle SLC10A1, ABCB11,

NR1H4, HIF1A ve BCL2 genlerinin ekspresyon düzeyleri değerlendirilecektir. CYP7A1 ve BAAT safra asidi sentez ve konjugasyonunda önemli olmakla birlikte, mevcut çalışmanın odağı daha çok safra asidi transportu, plasental stres ve hücrel yanıt mekanizmalarıdır.



Şekil 5. TCA ve TCDCA metabolizmasını düzenleyen genlerin üç katmanlı modeli

Kaynak: 10,59,61-63.

2.6. Safra Asitleri ile Fetal Büyüme Arasındaki İlişki

2.6.1. Literatürde FGK ile İlişkili Bulgular

Fetal gelişim kısıtlılığında TCA ve TCDCA'nın önemini açıklamak için üç düzeyde kanıt birleştirilebilir.

Birinci düzey, klinik epidemiyolojidir: maternal sTBA artışı, LBW ve IUGR ile ilişkilidir; ayrıca toplam safra asitleri ile SGA riski arasında sürekli bir ilişki bildirilmiştir. Bu bulgular, safra asidi yükünün plasental fonksiyon ve fetal büyüme üzerine zararlı etkiler oluşturabileceğini düşündürür (11,12).

İkinci düzey, plasental biyolojidir. Plasentanın safra asidi homeostazındaki kritik rolü göz önüne alındığında, maternal safra asidi artışının fetüse etkisi yalnızca maternal karaciğer hastalığının bir “yansıması” değildir; aynı zamanda plasental transfer, trofoblast dayanıklılığı, damar yatağı reaktivitesi ve besin/oksijen taşıma veriminin bir sınavıdır. FGK'nın temel patofizyolojisinin çoğu olguda plasental disfonksiyon olması da bu yorumu güçlendirir. Başka bir ifadeyle, safra asitleri ile FGK arasındaki ilişki, muhtemelen “anne kanında artmış metabolit”ten çok “plasentada bozulmuş homeostaz” üzerinden anlaşılmalıdır (4,59).

Üçüncü düzey, metabolomiktir. Untargeted metabolomik yaklaşımın prenatal tanı ve patolojik gebeliklerin biyokimyasal parmak izini çıkarmada yüksek potansiyele sahip olduğu; FGK ile ilişkili örneklerde de idrar metabolomu üzerinden metabolik yolak sapmalarının saptanabildiği bildirilmiştir. Bu tür çalışmaların değeri, henüz rutin kullanıma girmiş tek bir “mükemmel belirteç” üretmiş olmalarında değil; TCA ve TCDCA gibi biyolojik olarak anlamlı türlerin daha sonraki hedefe yönelik doğrulama çalışmalarına aday gösterilmesinde yatmaktadır. Dolayısıyla TCA ve TCDCA, FGK için bugünün klinik testi değil, yarının hedefe yönelik metabolomik panelinin bileşenleri olarak daha anlamlı görünmektedir (7,8,13).

Mekanistik açıdan bakıldığında TCA ve TCDCA'nın FGK'ye katkısı birkaç yol üzerinden düşünülebilir. Bunlar arasında trofoblastta membran stresi ve oksidatif yük artışı, plasental mikrosirkülasyonda bozulma, safra asidi taşıyıcılarının doygunluğu veya disfonksiyonu, inflamatuvar yanıtın kuvvetlenmesi ve fetüse ulaşan metabolik substratların kompozisyonunun değişmesi sayılabilir. Mevcut kaynaklar bu mekanizmaları TCA ve TCDCA için ayrı ayrı ve eksiksiz biçimde doğrulamasa da, toplam safra asidi yüksekliği ile FGK/SGA birlikteliği düşünüldüğünde, bu iki konjuge primer safra asidinin söz konusu patofizyolojik zincirin içinde yer alması güçlü bir olasılıktır (11-13,59).

Kanıt Düzeyi	Temel Bulgu
Klinik epidemiyoloji	Maternal serum total safra asidi artışı ile düşük doğum ağırlığı, IUGR ve SGA riski arasında sürekli bir ilişki bildirilmiştir
Plasental biyoloji	İlişkinin, plasental transfer, trofoblast dayanıklılığı ve besin/oksijen taşıma verimi üzerinden anlaşılması gerektiği vurgulanmıştır
Metabolomik düzey	Untargeted metabolomik yaklaşımların, TCA ve TCDCA gibi biyolojik olarak anlamlı türleri hedefe yönelik doğrulama çalışmalarına aday gösterdiği bildirilmiştir

Tablo 9. Safra asitleri ile FGK ilişkisine dair kanıt düzeylerinin özeti

Kaynak: 4,7,8,11-13,59.

2.6.2. LGA ile İlişkili Metabolik Mekanizmalar

LGA/makrozomi sıklıkla maternal hiperglisemi/insülin direnci ekseniiyle açıklansa da, safra asitleri bu eksenin üst regülatörlerinden biri olabilir. Çok etnisiteli bir GDM kohortunda, 23–31 hafta, açlık serum, total safra asitlerinin GDM ile bazı gruplarda artabildiği; total BA'nın açlık glukozu ve GDM'lilerde insülin/HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterebildiği bildirilmiştir (23).

Aynı çalışmada Avrupa kökenli GDM grubunda bazı glisin ve taurin konjuge türlerin, T-CDCA, T-CA dâhil, GDM ile artış eğilimi gösterdiği belirtilmiştir (24). Bu

bulgular, safra asidi profilinin maternal insülin direnci ile birlikte değişebileceğini ve bunun fetal “over-nutrition” ortamına katkı sağlayabileceğini düşündürür. Nedensellik için ileri tasarım gerekir (23).

2.6.3. Olası Biyolojik Mekanizmalar

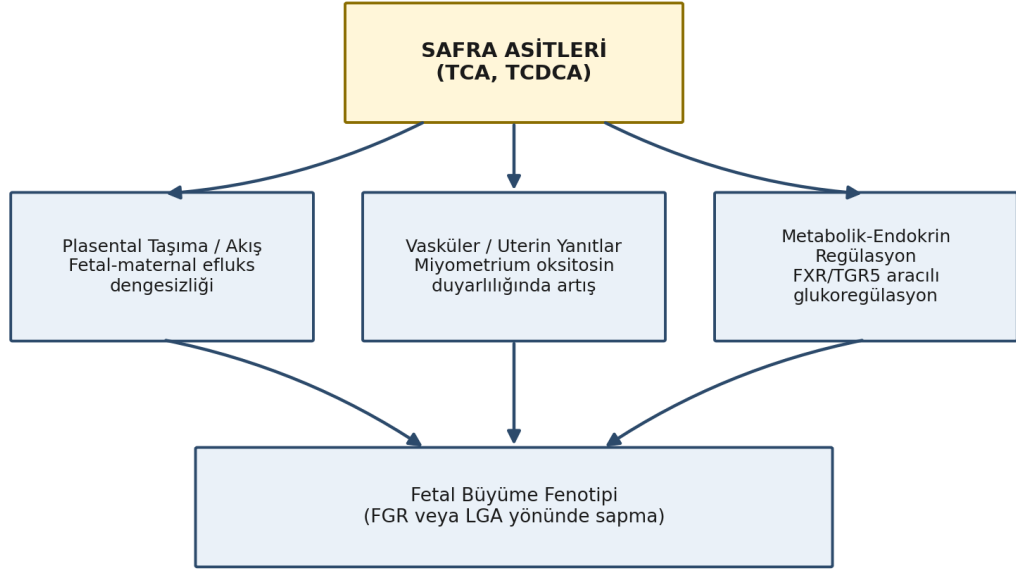
Safra asitlerinin fetal büyümeyi etkilemesi için üç ana biyolojik kapı öne çıkar.

Plasental taşıma/akış: Fetal safra asitlerinin anneye effluksu aksarsa fetal kompartımanda birikim olabilir; bu, plasental fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi veya katkı faktörü olabilir (59).

Vasküler/uterin yanıtlar: Kolestatik tabloda safra asitlerinin miyometrium oksitosin duyarlılığını artırabildiğine dair hücresel düzeyde kanıtlar tartışılmış; preterm doğum riskine katkı mekanizmaları arasında değerlendirilmiştir (64).

Metabolik-endokrin regülasyon: FXR/TGR5 üzerinden glukoregülasyon; GDM ve obezite bağlamında safra asidi havuzunun değişmesi; insülin direncinin fetal besin akışını artırması ve LGA riskini yükseltmesi biyolojik olarak tutarlı bir eksenidir (10,23).

Bu tez konusu özelinde kritik boşluk, LGA fetüslerde TCA–TCDCa birlikteliğinin, korelasyon/ratio, gestasyon haftasına göre nasıl değiştiğini gösteren fetal örneklem verisinin sınırlı olmasıdır. Çoğu veri ya doğum anı kordon kanı ya da maternal serumdan tek zamanlı kesit olarak elde edilmiştir (13).



Şekil 6. Safra asitlerinin fetal büyümeyi etkileyebileceği üç ana biyolojik kapı

Kaynak: 10,23,59,64.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu ve Grup Sınıflandırması

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı'nda yürütülen, prospektif gözlemsel vaka- kontrol araştırması olarak planlandı. OMÜ KAEK 2025/18 Karar nolu biyokimya çalışması, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş, etik açıdan bir sakınca olmadığına dair, 29.01.2025 tarihinde , etik kurul onayı alındı. Çalışma, 11.07.2025 tarihinde TÜSEB 2025-A3-02 Araştırma Destek Programı kapsamında desteklenmeye hak kazandı.

Bu çalışmanın temel amacı, FGK ve LGA fetüslere ait umbilikal kordon kan örneklerinde primer safra asitleri olan TCA ve TCDCA düzeylerini değerlendirmek; bunun yanı sıra safra asitlerinin plasentadan fetüse taşınması, fetal dolaşımda detoksifikasyonu ile primer safra asidi sentezi ve metabolizmasında görev alan genlerin ekspresyon düzeylerini inceleyerek bu moleküler mekanizmaların fetal büyüme bozukluklarındaki olası rolünü araştırmaktır.

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda takip edilen ve 34 ile 39 gebelik haftaları arasında doğumu gerçekleştirilen tekil gebelikler dahil edildi. Çalışma grubunun oluşturulması sırasında tüm olgular doğum öncesinde ayrıntılı obstetrik ultrasonografi ile değerlendirilmiş, fetal biyometri ölçümleri uluslararası kabul görmüş standart tekniklere uygun olarak gerçekleştirilmiş ve tahmini fetal ağırlık (TFA) Hadlock formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Fetal büyüme kısıtlaması grubu, gebelik haftasına göre tahmini fetal ağırlığı (TFA) < %10 percentilde bulunan olgulardan oluşturuldu. Gebelik yaşına göre büyük (LGA) grubu ise gebelik haftasına göre tahmini fetal ağırlığı > %90 percentilde bulunan olgulardan oluşturuldu. Kontrol grubunu ise tahmini fetal ağırlığı %10 ile %90 percentil arasında bulunan ve gebelik yaşına uygun büyüme gösteren (appropriate for gestational age, AGA) fetüsler oluşturdu. Tüm olgularda doğum sonrası gerçek doğum ağırlıkları da kaydedilerek prenatal ultrasonografik değerlendirmeler ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya yalnızca tekil gebelikler dahil edildi. Çoklu gebelikler, majör fetal yapısal anomalisi veya kromozomal/genetik hastalık şüphesi ya da tanısı bulunan fetüsler, konjenital enfeksiyon saptanan gebelikler, intrauterin fetal ölüm olguları, başka bir sağlık merkezinde doğumu gerçekleştiren hastalar ve yeterli klinik veya biyolojik örneği bulunmayan olgular çalışma dışında bırakıldı. Ek olarak; pregestasyonel diabetes mellitus, gestasyonel diabetes mellitus, gebeliğin hipertansif hastalıkları, kolestaz hastalığı bulunan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Ayrıca umbilikal kordon kan örneklerinin uygun şekilde alınamadığı veya laboratuvar analizleri için yeterli miktarda biyolojik materyal elde edilemeyen olgular da analizlere dahil edilmedi.

Her katılımcı için maternal yaş, gravida, parite, gebelik haftası, vücut kitle indeksi, obstetrik öykü, eşlik eden maternal hastalıklar, gebelik komplikasyonları, doğum şekli, yenidoğan doğum ağırlığı, cinsiyeti, APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve diğer perinatal sonuçlar standart veri kayıt formları kullanılarak elektronik hasta kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından elde edilerek kaydedildi.

Göbek kordonu kan örnekleri, göbek kordonu klemplenmesinden hemen sonra doğumdan sonra alındı. Gen ekspresyon analizleri için göbek arterinden etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere 3 mL kan örneği ve biyokimyasal analizler için lityum heparin içeren tüplere ek olarak 3 mL kan örneği alındı. Sezaryen veya vajinal doğum sırasında anne venöz kan örnekleri (3 mL) de alındı. Tüm alınan kan örnekleri, daha sonraki laboratuvar analizleri yapılana kadar -20°C'de saklandı. Tüm katılımcılar için anneye ait demografik özellikler, obstetrik öykü, gebelikle ilgili klinik veriler ve yenidoğan sonuçları kaydedildi.

3.2. ELISA ile Biyokimyasal Analiz

Fetal ve maternal plazma örneklerindeki TCA ve TCDCA düzeylerinin biyokimyasal analizi, üreticinin talimatlarına göre ticari olarak temin edilebilen rekabetçi enzim bağlantılı immünosorbent test (rekabetçi-ELISA) kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Göbek kordonundan ve maternal kandan elde edilen plazma örnekleri,

TCA ve TCDCA konsantrasyonları açısından analiz edildi. Test, 100 µL insan plazma örneği kullanılarak gerçekleştirildi ve kitin algılama aralığı 62,5–4000 pg/mL idi. Hedef moleküllerin konsantrasyonu kolorimetrik bir reaksiyona göre belirlendi ve absorbans değerleri, mikrolaka okuyucu kullanılarak 450 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Plazma örnekleri için uygun seyreltme oranını belirlemek amacıyla bir pilot çalışma yapıldı ve tüm örnekler daha sonra optimize edilmiş seyreltme koşulları kullanılarak analiz edildi. Analiz işleminden önce, tüm reaktifler oda sıcaklığına (18–25°C) getirildi. Yıkama tamponu, 30 mL konsantre yıkama tamponu çözeltisinin 720 mL damıtılmış su ile seyreltilmesiyle 750 mL çalışma yıkama çözeltisi elde edilerek hazırlandı. Standart çözeltinin hazırlanması için, standart reaktif 10.000 × g'de 1 dakika santrifüjlendi. Ardından, 1,0 mL referans standart ve numune seyreltici eklendi ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Bu işlem, 4000 pg/mL'lik bir çalışma standart çözeltisi oluşturdu. Daha sonra, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5 ve 0 pg/mL'lik standart konsantrasyonlar elde etmek için seri seyreltmeler hazırlandı. Biotinlenmiş tespit antikorunun çalışma çözeltisi, konsantre biotinlenmiş tespit antikorunun 800 × g'de 1 dakika santrifüjlenmesi ve ardından 100 kat konsantre antikor çözeltisinin antikor seyreltici ile seyreltilerek 1 kat çalışma çözeltisi elde edilmesiyle hazırlandı. Benzer şekilde, HRP konjugeli çalışma çözeltisi, konsantre HRP konjugatının 800 × g'de 1 dakika santrifüjlenmesi ve ardından HRP konjugat seyreltici ile seyreltilerek 1 kat çalışma çözeltisi elde edilmesiyle hazırlandı. Standartlar, boş kontroller ve plazma örnekleri, mikrolakanın belirlenmiş kuyucuklarına her kuyucuğa 50 µL hacminde ikişer kopya halinde eklendi. Hemen ardından, her kuyucuğa 50 µL biotinlenmiş tespit antikorunun çalışma çözeltisi eklendi. Plaka 37°C'de 45 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından, tüm çözeltiler kuyucuklardan uzaklaştırıldı ve her kuyucuk 350 µL yıkama tamponu ile yıkandı. 1 dakika sonra, yıkama çözeltisi atıldı ve plaka ters çevrilerek kalan sıvıyı uzaklaştırmak için emici kağıda hafifçe vuruldu. Yıkama işlemi üç kez tekrarlandı. Daha sonra, her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çalışma çözeltisi eklendi ve plaka 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, yıkama işlemi beş kez tekrarlandı. Ardından, her kuyucuğa 90 µL substrat reaktifi eklendi ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Reaksiyon, her kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırıldı. Her kuyucuğun optik yoğunluk (OD) değerleri, mikrolaka okuyucu kullanılarak 450

nm'de ölçüldü ve TCA ve TCDCA konsantrasyonları, bilinen standart konsantrasyonlardan oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı. Biyokimyasal analiz için gerekli tüm reaktifler ticari ELISA kiti içerisinde sağlanmıştır. Çalışma yıkama çözeltisinin hazırlanması dışında ek bir reaktif hazırlığına gerek duyulmamıştır. Tüm deneysel işlemler üreticinin önerdiği protokole göre gerçekleştirilmiştir. Elde edilen biyokimyasal veriler çalışma grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve sonuçlar daha sonra değerlendirilmiştir.

3.3. Gen İfade Analizi

Safra asidi taşınması, metabolizması, detoksifikasyonu, plasental stres yanıtı ve apoptoz yollarında yer alan genler, gen ifade analizi için seçildi. Safra asitleri plasentadan fetüse taşındığı ve spesifik taşıyıcı sistemler aracılığıyla düzenlendiği için, öncelikle safra asidi alımı ve atılımından sorumlu genler değerlendirildi. Taurokolik asidin hücresel alımından sorumlu sodyum bağımlı taurokolat kotransporting polipeptidini kodlayan SLC10A1 (NTCP) ve TCA ve TCDCA dahil olmak üzere birincil safra asitlerinin atılımına aracılık eden ABCB11 (BSEP) genlerinin ifade düzeyleri analiz edildi. Safra asidi birikiminin plasental fonksiyon ve apoptoz üzerindeki potansiyel etkileri göz önüne alındığında, safra asidi homeostazı, hücresel stres, hipoksi yanıtı ve apoptoz ile ilişkili genler de araştırıldı. Safra asidi homeostazını ve plasental fonksiyonu düzenleyen önemli bir nükleer reseptör olan NR1H4 (FXR); plasental hipoksi, vasküler fonksiyon ve fetal büyümenin düzenleyicisi olan HIF1A; ve programlanmış hücre ölümünün düzenlenmesinde rol oynayan anti-apoptotik bir gen olan BCL2'nin ekspresyon seviyeleri analiz edildi.

3.3.1. Plazma Örneklerinden Toplam RNA İzolasyonu

Toplam RNA izolasyonu, üreticinin protokolüne göre TRIzol reaktifi kullanılarak -80°C'de saklanan kan örneklerinden gerçekleştirildi. Her 1 mL örnek için 1 mL TRIzol reaktifi eklendi. Örnekler 1 dakika boyunca maksimum hızda vorteks edildi ve 10 dakika boyunca oda sıcaklığında, her 2-3 dakikada bir aralıklı vorteksleme ile inkübe edildi. Daha sonra, başlangıçtaki numune hacmine eşdeğer bir hacimde (yaklaşık 200–250 µL) kloroform eklendi, ardından 1 dakika boyunca vorteksleme yapıldı ve faz ayrışmasına izin vermek için oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi. Numuneler 4°C'de 10 dakika boyunca 10.000 × g'de santrifüjlendi ve üç ayrı faz elde edildi. Üstteki sulu faz dikkatlice yeni bir tüpe aktarıldı ve yaklaşık 500 µL izopropanol eklendi. Oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyondan sonra, numuneler 4°C'de 10 dakika boyunca 10.000 × g'de santrifüjlendi. Süpernatant atıldı ve RNA peleti 400 µL %75 etanol ile yıkandı. 4°C'de 5 dakika boyunca 10.000 × g'de santrifüj edildikten sonra, süpernatant uzaklaştırıldı ve peletin oda sıcaklığında 15 dakika kurumasına izin verildi. Toplam RNA daha sonra 40 µL steril damıtılmış suda çözüldü. İzole edilen toplam RNA'nın konsantrasyonu ve saflığı, NanoDrop 2000 spektrofotometre (Thermo Scientific) kullanılarak belirlendi. 300 ng'den az toplam RNA veren örnekler yeniden işlendi. RNA saflığı, A260/A280 oranı ölçülerek değerlendirildi ve 2,0'ye yakın değerler optimal kabul edildi. İzole edilen RNA örnekleri 400 ng konsantrasyonuna kadar seyreltildi ve daha sonraki analizlere kadar -80°C'de saklandı.

3.3.2. cDNA Sentezi

Toplam RNA izolasyonundan sonra, tamamlayıcı DNA (cDNA) sentezi, üreticinin talimatlarına göre ticari olarak temin edilebilen bir ters transkripsiyon kiti kullanılarak mRNA'dan gerçekleştirildi. RNA kalıbı, dNTP'ler, reaksiyon tamponu bileşenleri ve ters transkriptaz enzimi içeren reaksiyon karışımları hazırlandı. cDNA sentezi, üretici tarafından sağlanan önerilen reaksiyon koşullarını takip ederek

geleneksel bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) termal döngüleyici kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3.3. Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR (qRT-PCR) Analizi

GAPDH, SLC10A1, ABCB11, NR1H4, HIF1A ve BCL2 genlerine özgü primerler, NCBI Primer-BLAST aracı (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) kullanılarak tasarlandı ve ticari olarak sentezlendi. GAPDH geni, gen ekspresyon seviyelerinin normalleştirilmesi için dahili referans gen (ev içi gen) olarak kullanıldı. Gen ekspresyon analizinden önce, uygun örnek konsantrasyonlarını ve primer bağlanma sıcaklıklarını belirlemek için optimizasyon deneyleri yapıldı. qRT-PCR reaksiyonları, üreticinin protokolüne göre buz üzerinde hazırlandı. Gruplar arasındaki gen ekspresyon seviyelerinin doğru karşılaştırılmasını sağlamak için her örnek için eşit miktarda başlangıç materyali kullanılmıştır.

4. İstatistiksel Metod

İstatistiksel analizler GraphPad Prism yazılımı (sürüm 10) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi ve histogramların görsel incelemesi ile değerlendirildi. Veriler, normal dağılımlı değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve normal dağılımlı olmayan değişkenler için medyan (çeyrekler arası aralık [IQR]) olarak ifade edildi. Üç bağımsız çalışma grubu (AGA, LGA ve FGK) arasındaki karşılaştırmalar için, normal dağılımlı sürekli değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. ANOVA istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koyduğunda, post-hoc analiz için Tukey'nin çoklu karşılaştırma testi uygulandı.

Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için, üç grup arasındaki karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar durumunda, post-hoc ikili karşılaştırmalar için Dunn'ın çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler (n, %) olarak sunuldu. Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları Pearson ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Beklenen hücre sayılarının ki-kare testi için yetersiz olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi kullanıldı.

$2^{-\Delta\Delta Ct}$ yönteminden elde edilen göreceli gen ifade değerleri, kalibratör gruba (AGA) göre normalize edilmiş kat değişim (fold change) olarak hesaplanmıştır. Bu tür oransal ifade verileri çarpımsal bir yapı sergilediğinden ve sınırlı örneklem büyüklüğümüzde (grup başına n=20) standart parametrik veya parametrik olmayan testlerin varsayımlarını güvenilir şekilde karşılamadığından, literatürdeki birçok keşifsel qRT-PCR çalışmasında olduğu gibi, gen ifade bulguları bu çalışmada yalnızca kat değişim düzeyinde, tanımlayıcı olarak sunulmuş; ayrı bir hipotez testi (p değeri) uygulanmamıştır. Bu yaklaşım, çalışmamızın gen ifadesine dayalı bulgularının keşifsel ve hipotez üretici niteliğiyle de tutarlıdır.

Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizleri, veri dağılımına göre Pearson veya Spearman korelasyon testleri kullanılarak yapıldı. İki taraflı p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. p değeri $<0,01$ yüksek derecede anlamlı, p değeri $<0,001$ ise çok yüksek derecede anlamlı kabul edildi.



5. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 60 gebe değerlendirilmiş olup, çalışma popülasyonu her biri 20 olgudan oluşan gebelik yaşına uygun (AGA), gebelik yaşına göre büyük (LGA) ve fetal büyüme kısıtlılığı (fetal growth restriction, FGK) olmak üzere üç gruptan oluşturulmuştur. Gruplar; maternal demografik ve obstetrik özellikler, maternal ve umbilikal kordon kanında ölçülen safra asidi düzeyleri (TCA ve TCDCA), yenidoğan klinik sonuçları ile umbilikal kordon kanında incelenen SLC10A1, ABCB11, NR1H4, HIF1A ve BCL2 gen ekspresyonları açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya ait bulgular, ilgili değişkenlere göre aşağıdaki başlıklar altında sunulmuştur.

5.1. Maternal Demografik ve Obstetrik Özellikler

Tablo 10. Maternal özellikler

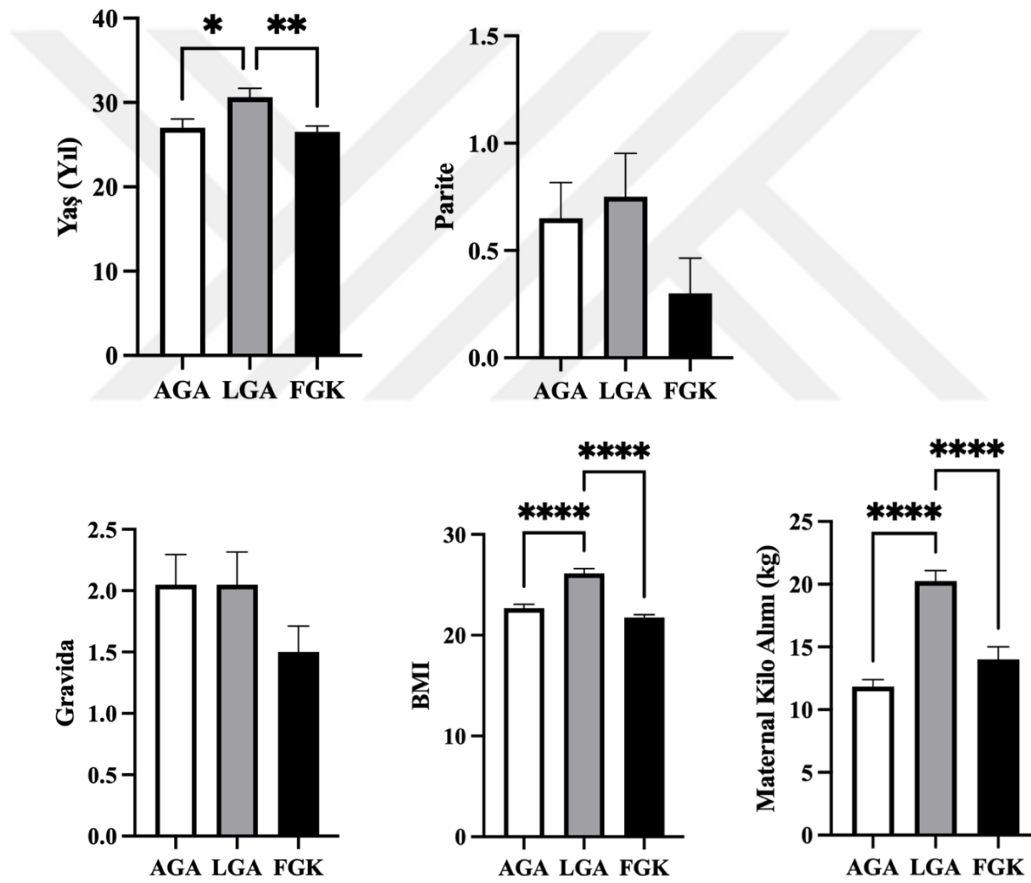
Değişken	AGA (n=20)	LGA (n=20)	FGK (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	27,00±4,690	30,65±4,580	26,50±3,187	0,0051
Gravida, medyan (IQR)	2 (1-2,75)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,1146
Parite, medyan (IQR)	1 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0,0729
BMI (kg/m ²)	22,70±1,625	26,15±2,059	21,75±1,251	<0,0001
Kilo alımı (kg)	11,85±2,519	20,25±3,796	14,00±4,496	<0,0001

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (IQR) olarak sunulmuştur. Normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü ANOVA ve Tukey post-hoc testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis testi ve Dunn'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Post-hoc karşılaştırmalar: Yaş için LGA-AGA $p=0,022$, LGA-FGK $p=0,008$, AGA-FGK $p=0,92$. BMI için LGA-AGA $p<0,0001$, LGA-FGK $p<0,0001$, AGA-FGK $p=0,408$. Kilo alımı için LGA-AGA $p<0,0001$, LGA-FGK $p<0,0001$, AGA-FGK $p=0,166$.

Maternal yaş, BMI ve gebelik boyunca alınan kilo, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla $p=0,0051$; $p<0,0001$; $p<0,0001$). Post-hoc karşılaştırmalarda bu farkın LGA grubundan kaynaklandığı görülmüştür: LGA grubundaki anneler hem AGA hem de FGK grubuna kıyasla

anlamli olarak daha ileri yaşta, daha yüksek BMI değerine sahip ve gebelik boyunca daha fazla kilo almış olarak saptanmıştır. AGA ve FGK grupları ise bu  değişken açısından birbirinden anlamli farklılık göstermemiştir. Gravida ve parite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamli fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,1146$ ve $p=0,0729$).

şekil 7. Maternal zellikler



Şekil 7'de gösterilen paneller, Tablo 10'da sunulan maternal yaş, gravida, parite, beden kitle indeksi (BKİ) ve gebelik boyunca alınan kilo değişkenlerinin AGA, LGA ve FGK gruplarındaki dağılımını görsel olarak özetlemektedir. Panellerdeki istatistiksel anlamlılık işaretleri, Tablo 10'da bildirilen genel ve ikili grup karşılaştırma p değerleriyle uyumludur; özellikle LGA grubunun yaş, BKİ ve kilo alımı açısından hem AGA hem de FGK grubundan anlamlı olarak ayrıştığı, buna karşın AGA ve FGK gruplarının bu değişkenler açısından birbirine benzer olduğu grafiklerde de gözlenmektedir.

5.2. Maternal ve Neonatal Kategorik Özellikler

Tablo 11. Perinatal ve neonatal özelliklerin karşılaştırılması

Değişken	AGA (n=20)	LGA (n=20)	FGK (n=20)	P değeri
Doğum şekli				<0,0001
Vajinal doğum, n (%)	15 (75)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sezaryen, n (%)	5 (25)	20 (100,0)	20 (100,0)	
İndüksiyon, n (%)	6 (30,0)	4 (20)	5 (25)	0,766
Sezaryen endikasyonu				0.236
Fetal, n (%)	2 (40)	10 (50)	14 (70)	
Obstetrik, n (%)	2(40)	2 (10)	2 (10)	
Maternal, n (%)	1 (20)	8 (40)	4 (20)	
Cinsiyet, kız, n (%)	10 (50,0)	12 (60,0)	11 (55,0)	0,8171
Neonatal resüsitasyon, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
NICU yatışı, n (%)	2 (10,0)	3 (15,0)	12 (60,0)	0,0006
Neonatal morbidite, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Neonatal mortalite, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)	NA

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, beklenen hücre sayısının yetersiz olduğu durumlarda Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır. NA: hücre sayılarının yetersizliği nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

AGA, LGA ve FGK gruplarının doğum ve neonatal özellikleri karşılaştırılmıştır. Doğum şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark saptanmıştır ($p<0,0001$); AGA grubunda vajinal doğum oranı %75 iken, LGA ve FGK gruplarının tamamında doğum sezaryen ile gerçekleşmiştir. İndüksiyon uygulanma oranları gruplar arasında benzer bulunmuş ve anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,766$). Sezaryen endikasyonlarının dağılımı (fetal, obstetrik ve maternal) gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildir ($p=0,236$); ancak FGK grubunda fetal endikasyon oranı daha yüksek izlenmiştir. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,817$). Neonatal resüsitasyon ve neonatal morbidite hiçbir grupta gözlenmemiştir. NICU yatış oranları ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş olup ($p=0,0006$), FGK grubunda (%60) AGA (%10) ve LGA (%15) gruplarına göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Neonatal mortalite yalnızca FGK grubunda bir olguda (%5) tespit edilmiş, diğer gruplarda gözlenmemiştir.

5.3. Biyokimyasal Özellikler: Kordon Kanı ve Maternal Plazma TCA/TCDC A Düzeyleri

Tablo 12. Biyokimyasal özellikler

Değişken	AGA (n=20)	LGA (n=20)	FGK (n=20)	P değeri
Umbilikal kord plazma TCA (ng/mL)	10,52±3,178	12,70±5,484	17,01±5,038	0,0017
Umbilikal kord plazma TCDC A (ng/mL)	7,160±5,101	9,547±4,500	14,82±5,495	0,0016
Maternal plazma TCA (ng/mL)	10,28±5,432	11,94±6,525	12,87±6,543	0,5142
Maternal plazma TCDC A (ng/mL)	9,267±3,486	9,847±4,606	10,99±4,959	0,5538
Maternal TB (mg/dL)	0,3855±0,2448	0,2575±0,096	0,6930±1,841	0,1106
Maternal DB (mg/dL)	0,1401±0,0780	0,1195±0,0419	0,1210±0,0449	0,7481
Maternal AST (U/L)	20,62±12,46	19,81±10,16	16,82±6,880	0,4033
Maternal ALT (U/L)	10,31±4,277	12,44±6,388	11,70±5,029	0,6995

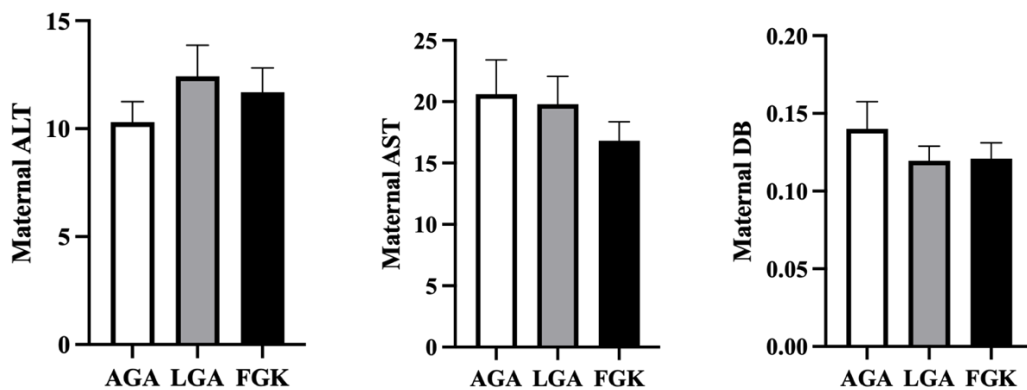
Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. Post-hoc karşılaştırmalar: Umbilikal kord plazma TCA için LGA-AGA $p=0,416$, LGA-FGK $p=0,040$, AGA-FGK $p=0,0013$. Umbilikal kord plazma TCDC A için LGA-AGA $p=0,468$, LGA-FGK $p=0,095$, AGA-FGK $p=0,0011$. Maternal plazma TCA için LGA-AGA $p=0,745$, LGA-FGK $p=0,911$, AGA-FGK $p=0,491$. Maternal plazma TCDC A için

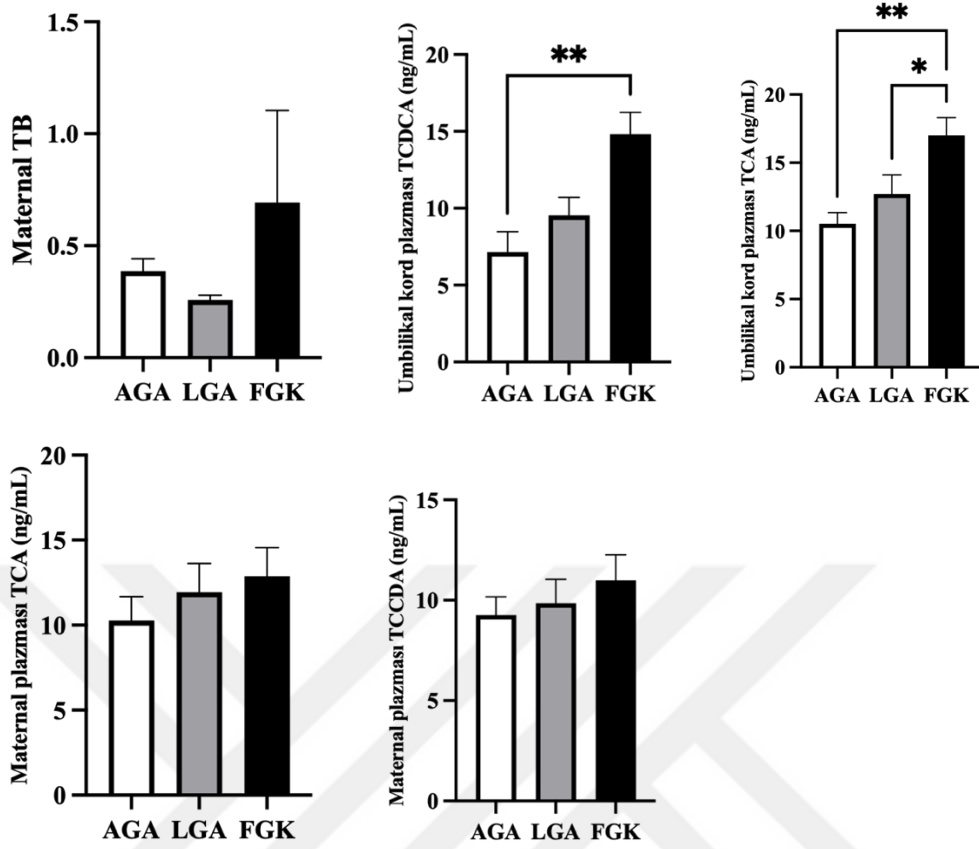
LGA-AGA $p=0,931$, LGA-FGK $p=0,756$, AGA-FGK $p=0,534$. Maternal TB için LGA-AGA $p=0,108$, LGA-FGK $p=0,819$, AGA-FGK $p=0,950$.

Umbilikal kord plazma TCA ve TCDCA düzeyleri üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla $p=0,0017$ ve $p=0,0016$). Post-hoc karşılaştırmalarda, FGK grubunun kordon kanı TCA düzeyi hem AGA ($p=0,0013$) hem de LGA ($p=0,040$) grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kordon kanı TCDCA düzeyi ise FGK grubunda AGA grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p=0,0011$), FGK-LGA farkı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,095$). AGA ve LGA grupları arasında ne TCA ne de TCDCA açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,416$ ve $p=0,468$).

Maternal plazma TCA ve TCDCA düzeyleri ile maternal karaciğer fonksiyon testleri (TB, DB, AST, ALT) üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (tüm değişkenler için $p>0,10$).

Şekil 8. Biyokimyasal Özellikler





Şekil 8'de gösterilen paneller, Tablo 11'de sunulan kordon kanı ve maternal plazma TCA ve TCDCA düzeyleri ile maternal karaciğer fonksiyon testlerinin (TB, DB, AST, ALT) gruplar arasındaki dağılımını görsel olarak özetlemektedir. Kordon kanı TCA ve TCDCA panellerinde FGK grubunun diğer iki gruba kıyasla belirgin biçimde yüksek değerler gösterdiği görülmekte; buna karşılık maternal plazma safra asidi düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testlerine ait panellerde gruplar arasında görsel olarak da belirgin bir farklılık izlenmemektedir. Bu görsel örüntü, Tablo 11'de bildirilen istatistiksel bulgularla tutarlıdır.

5.4. Neonatal Özellikler

Tablo 13. Neonatal özellikler

Değişken	AGA (n=20)	LGA (n=20)	FGK (n=20)	P değeri
Doğum kilosu (g)	3222±356,3	4102±192,8	2327±150,7	<0,0001
Doğumda TFA (g)	3324±314,4	3943±206,0	2413±261,0	<0,0001
Doğumda TFA persentili	60,50±19,12	91,80±6,101	6,600±3,691	<0,0001
AC persentili	52,50±21,61	94,00±3,880	7,550±4,807	<0,0001
Doğum haftası (hafta)	38,15±1,309	38,15±0,9881	37,45±0,8870	0,0121
APGAR 1	7,400±0,5026	7,550±0,5104	7,200±0,6156	0,1747
APGAR 2	8,550±0,5104	8,550±0,5104	7,950±1,701	0,1465
Boy (cm)	49,65±0,8127	51,05±1,432	46,03±2,365	<0,0001
Baş çevresi (cm)	35,05±0,6048	35,35±1,268	32,75±1,164	<0,0001
Kord pH	7,357±0,07396	7,377±0,02870	7,323±0,1481	0,2188
Neonatal TB	1,623±0,3728	1,927±0,8278	3,307±2,322	0,0003
Neonatal DB	0,3867±0,2489	0,3390±0,1410	0,3215±0,1892	0,5577

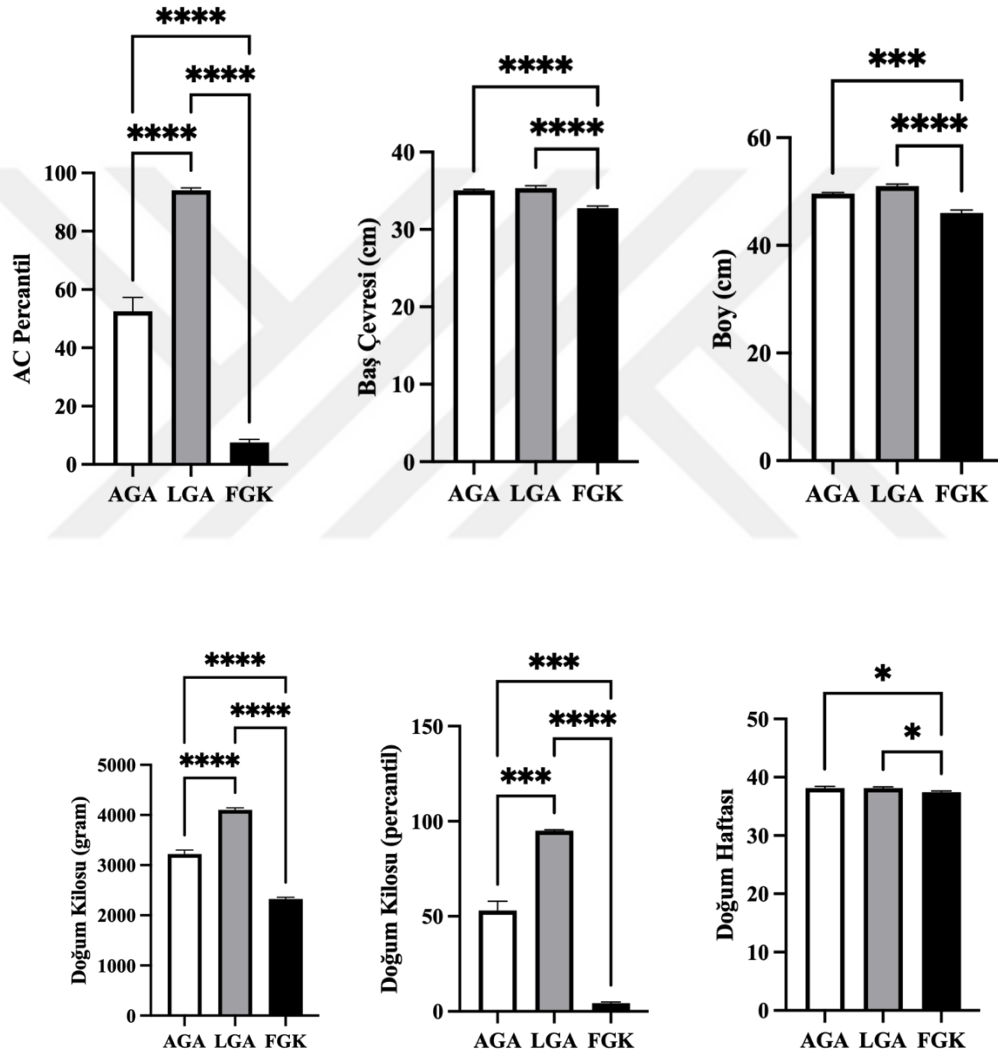
Post-hoc karşılaştırmalar: Doğum kilosu için LGA-AGA $p=0,0006$, LGA-FGK $p=0,0001$, AGA-FGK $p=0,002$. Doğumda TFA için LGA-AGA $p=0,0022$, LGA-FGK $p=0,0009$, AGA-FGK $p=0,0001$. TFA persentili için LGA-AGA $p=0,0017$, LGA-FGK $p=0,0001$, AGA-FGK $p=0,0005$. AC persentili için LGA-AGA $p=0,0012$, LGA-FGK $p=0,0007$, AGA-FGK $p=0,0001$. Doğum haftası için LGA-FGK $p=0,020$, AGA-FGK $p=0,0478$. Boy için LGA-FGK $p=0,0002$, AGA-FGK $p=0,0001$. HC için LGA-FGK $p=0,0001$, AGA-FGK $p=0,0001$. Neonatal TB için LGA-FGK $p=0,0104$, AGA-FGK $p=0,0003$.

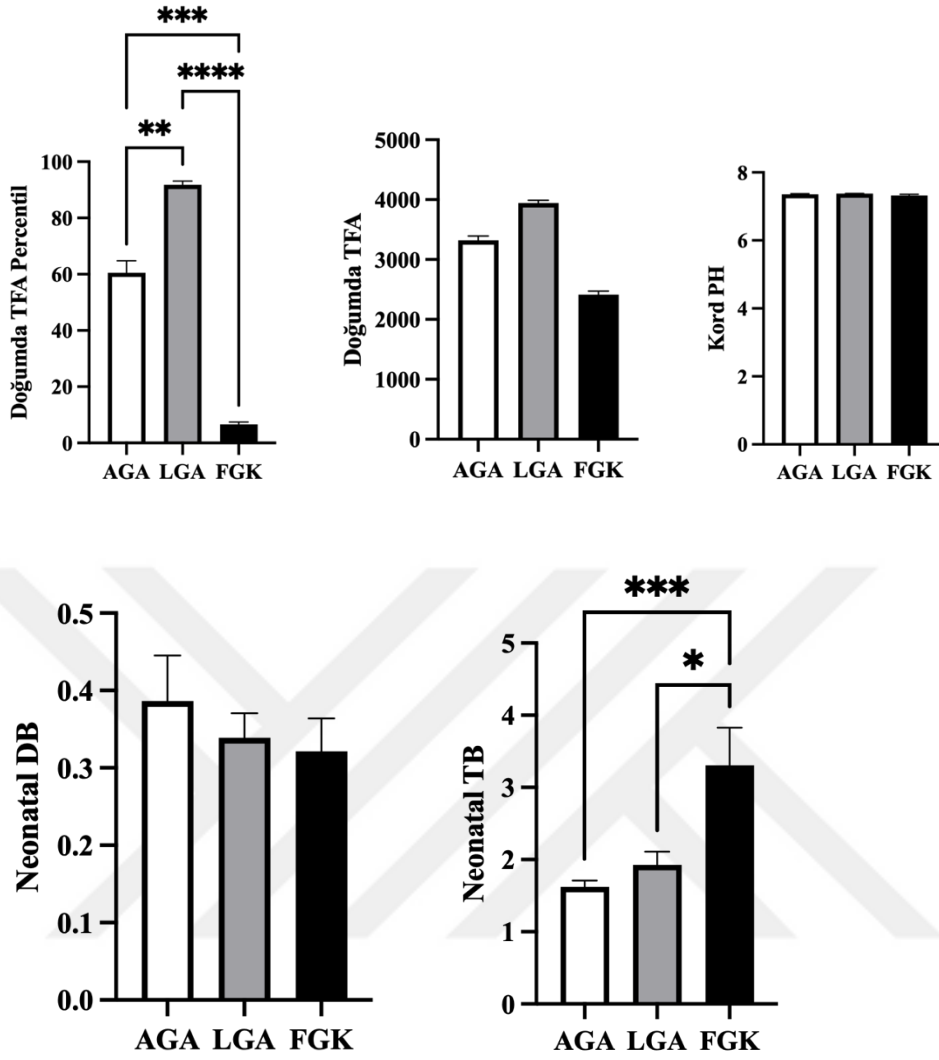
Beklendiği üzere, doğum kilosu, doğumdaki tahmini fetal ağırlık (TFA) ve bunların persentilleri ile abdominal çevre (AC) persentili, grup tanımlarıyla uyumlu olarak üç grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir (tüm değişkenler için $p<0,0001$). Doğum haftası da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş ($p=0,0121$); FGK grubu, hem AGA hem de LGA grubuna kıyasla anlamlı olarak daha erken haftalarda doğum yapmıştır.

Neonatal TB düzeyi üç grup arasında anlamlı farklılık göstermiş ($p=0,0003$); FGK grubunda hem AGA ($p=0,0003$) hem de LGA ($p=0,0104$) grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşılık, kord pH değeri ($p=0,2188$),

APGAR 1 ve 5 dakika skorları (sırasıyla $p=0,1747$ ve $p=0,1465$) ve neonatal DB ($p=0,5577$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Şekil 9. Neonatal özellikler





Şekil 9'da gösterilen paneller, Tablo 12'de sunulan doğum kilosu, doğumdaki tahmini fetal ağırlık (TFA) ve persentili, abdominal çevre (AC) persentili, doğum haftası, APGAR skorları, boy, HC, kordon kanı pH değeri ve neonatal bilirubin düzeylerinin gruplar arasındaki dağılımını görsel olarak özetlemektedir. Doğum kilosu, TFA, TFA persentili, AC persentili, boy ve HC panellerinde üç grup arasında belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenirken; kordon kanı pH değeri ve APGAR skorlarına ait panellerde gruplar arasında görsel olarak belirgin bir fark izlenmemektedir. Bu örüntü, Tablo 12'de bildirilen istatistiksel sonuçlarla uyumludur.

5.5. Kordon Kanı Gen İfade Düzeyleri

Tablo 14. Gen ifade düzeyleri

Gen	AGA (n=20)	LGA (n=20)	FGK (n=20)
SLC10A1	1,00	1,09	1,43
ABCB11	1,00	1,12	0,46
NR1H4	1,00	1,06	1,72
HIF1A	1,00	1,14	2,42
BCL2	1,00	0,92	0,51

Değerler, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi ile hesaplanan ve AGA grubuna göre normalize edilmiş göreceli gen ifade düzeyleri (kat değişim) olarak sunulmuştur. Literatürdeki yaygın uygulamaya uygun olarak, gen ifade bulguları için ayrı bir hipotez testi (p değeri) uygulanmamış, tanımlayıcı kat değişim düzeyinde raporlanmıştır.

AGA grubuna göre normalize edilen kordon kanı gen ifade düzeyleri incelendiğinde, FGK grubunda SLC10A1 (1,43), NR1H4 (1,72) ve HIF1A (2,42) düzeylerinin belirgin biçimde arttığı; ABCB11 (0,46) ve BCL2 (0,51) düzeylerinin ise belirgin biçimde azaldığı gözlenmiştir. LGA grubunda incelenen beş genin tamamında AGA grubuna kıyasla yalnızca hafif düzeyde sapmalar saptanmıştır (SLC10A1: 1,09; ABCB11: 1,12; NR1H4: 1,06; HIF1A: 1,14; BCL2: 0,92).

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada, fetal büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerde umbilikal kordon kanında safra asidi homeostazının bozulduğu ve bu bozulmanın safra asidi transportu, hücrel hipoksi yanıtı ve apoptozis ile ilişkili moleküler değişikliklerle birlikte seyrettiği gösterilmiştir. Çalışmanın en önemli bulgusu, fetal büyüme kısıtlılığı grubunda umbilikal kordon kanı TCA ve TCDCA düzeylerinin gebelik yaşına uygun ve gebelik yaşına göre büyük fetüslere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın, maternal plazma safra asidi düzeyleri ile karaciğer fonksiyon testlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılığın saptanmamış olmasıdır. Buna ek olarak, fetal büyüme kısıtlılığı grubunda SLC10A1, NR1H4 ve HIF1A gen ekspresyonlarında artış, ABCB11 ve BCL2 gen ekspresyonlarında ise azalma izlenmiş; bu moleküler değişikliklere daha yüksek yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ve artmış neonatal total bilirubin düzeyleri eşlik etmiştir. Buna karşılık, LGA grubunda hem umbilikal safra asidi düzeyleri hem de incelenen gen ekspresyon profilleri AGA grubuna büyük ölçüde benzer bulunmuştur. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, fetal büyüme kısıtlılığında safra asidi metabolizmasındaki değişikliklerin maternal dolaşımdan bağımsız olarak fetoplasental kompartmanda geliştiğini ve kronik fetal hipoksiye eşlik eden adaptif ve/veya kompensatuvar moleküler yanıtlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

LGA grubunda maternal yaş, BKİ ve gebelik boyunca alınan kilo miktarının AGA ve FGK gruplarına göre daha yüksek bulunması, ileri maternal yaş, maternal obezite ve aşırı gestasyonel kilo alımının fetal makrozomi için iyi tanımlanmış risk faktörleri olduğunu bildiren literatürle uyumludur (42,47). Buna karşılık, AGA ve FGK gruplarının bu değişkenler açısından benzer özellikler göstermesi, çalışmada saptanan safra asidi düzeyleri ve gen ekspresyon farklılıklarının maternal demografik özelliklerden ziyade fetal büyüme fenotipiyle ilişkili biyolojik mekanizmaları yansıttığını düşündürmektedir.

Safra asitleri ile fetal büyüme arasındaki ilişki son yıllarda giderek daha ayrıntılı

biçimde araştırılmaktadır. Li ve arkadaşlarının 11.811 gebeliği kapsayan

çalışmasında maternal serum safra asidi düzeyi arttıkça SGA riski anlamlı olarak artmıştır (12). Song ve arkadaşlarının 68.245 gebelikle yürüttüğü daha geniş bir kohort çalışmasında, ultrasonla doğrulanmış klinik FGK tanısı kullanılmış ve benzer bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir (11). Nitekim Xie ve arkadaşları, umbilikal kordon kanında TCA ve TCDCA düzeylerindeki artışın SGA ve düşük doğum ağırlığı riskinde anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir (13). Çalışmamızda da FGK grubunda umbilikal kordon kanı TCA ve TCDCA düzeylerinin AGA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması, mevcut literatürü desteklemekte ve fetal büyüme kısıtlılığında safra asidi homeostazının bozulduğunu düşündürmektedir. Buna karşın, maternal plazma TCA ve TCDCA düzeyleri ile karaciğer fonksiyon testlerinin gruplar arasında farklılık göstermemesi, safra asidi metabolizmasındaki değişikliklerin maternal dolaşımdan ziyade fetoplasental kompartmana özgü olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, artmış fetal safra asidi maruziyetinin plasental oksidatif stres, trofoblast fonksiyon bozukluğu ve plasental besin ile oksijen transferindeki bozulma ilişkili olabileceğini öne süren deneysel çalışmalarla uyumludur (9,59).

LGA gebeliklerde safra asidi metabolizmasına ilişkin veriler, FGK'na kıyasla daha sınırlıdır ve mevcut çalışmaların büyük bölümü bu ilişkiyi maternal hiperglisemi ve insülin direnci üzerinden açıklamaktadır (17,42). Nitekim gestasyonel diyabetli gebeliklerde açlık total safra asidi düzeylerinin, özellikle TCA ve TCDCA gibi konjuge safra asitlerinin, insülin direnci göstergeleriyle pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir (23). FXR ve TGR5 aracılı metabolik yollar göz önüne alındığında, bu bulgular safra asitlerindeki değişikliklerin fetal büyümeden ziyade eşlik eden maternal metabolik bozukluklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (10,23). Bu hipotezi değerlendirmek amacıyla çalışmamızda gestasyonel diyabetli olgular dışlanmış ve metabolik açıdan daha homojen bir LGA grubu oluşturulmuştur. Bu grupta umbilikal kordon kanı TCA ve TCDCA düzeyleri AGA grubuna göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgu, LGA fenotipinin tek başına fetal safra asidi profilini değiştirmedeğini, literatürde bildirilen safra asidi-LGA ilişkisinin ise büyük ölçüde gestasyonel diyabet ve insülin direnci gibi eşlik eden metabolik bozukluklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, gestasyonel diyabetli

gebeliklerin dışlanmış olması çalışmamızın önemli metodolojik güçlü yönlerinden biri olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte, aynı dışlama kriterleri uygulanmasına rağmen umbilikal kordon kanı TCA ve TCDCA düzeylerindeki anlamlı artışın yalnızca FGK grubunda gözlenmesi dikkat çekicidir. Her ne kadar bu bulgu safra asidi metabolizmasındaki değişikliklerin LGA ve FGK'da farklı biyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürse de, mevcut örneklem büyüklüğü göz önünde bulundurulduğunda kesin bir çıkarım yapmak mümkün değildir. Bununla birlikte, çalışmamızın sonuçları, umbilikal kordon kanındaki safra asidi değişikliklerinin genel bir fetal büyüme bozukluğundan ziyade plasental disfonksiyonun ön planda olduğu FGK fenotipi ile daha yakından ilişkili olabileceği yönündeki hipotezi desteklemektedir. Bu gözlemin daha geniş ve farklı popülasyonlarda yapılacak prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Kordon kanı TCA ve TCDCA düzeyleri gruplar arasında doğrusal olmayan bir dağılım sergilemiş; AGA ve LGA grupları arasında anlamlı bir farklılık izlenmezken, her iki safra asidi de FGK grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Literatürdeki çalışmaların büyük bölümü bu ilişkiyi ikili karşılaştırmalar üzerinden değerlendirmiş olup, AGA, LGA ve FGK fenotiplerini aynı kohortta birlikte inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır (11–13). Bu yönüyle çalışmamız, safra asidi metabolizmasındaki değişikliklerin özellikle FGK fenotipiyle daha yakından ilişkili olabileceğini düşündüren karşılaştırmalı veriler sunmaktadır.

SLC10A1 tarafından kodlanan NTCP ve ABCB11 tarafından kodlanan BSEP, fetal-plasental safra asidi homeostazının temel taşıyıcılarını oluşturmaktadır (62,63). FGK'na özgü bir çalışma olmamakla birlikte, bu taşıyıcı sisteminin sabit değil, dış ve metabolik etkenlere karşı esnek/değişken bir yapıda olduğunu gösteren güncel bir çalışma, prenatal etanol veya bisfenol A maruziyetinin fetal-plasental safra asidi taşıyıcı ekspresyonunu ve dolayısıyla fetal safra asidi düzeylerini değiştirebildiğini bildirmiştir (59). Bu bulgu doğrudan FGK'nı incelemesede, taşıyıcı ekspresyonunun patolojik gebelik ortamlarında (örn. plasental hipoksi, oksidatif stres) da benzer şekilde değişebileceğine dair dolaylı bir emsal

oluşturarak, çalışmamızda gözlenen SLC10A1/ABCB11 farklılıklarının biyolojik olarak akla yatkın olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda FGK grubunda SLC10A1 ekspresyonunun artarken, ABCB11 ekspresyonunun azalması, safra asitlerinin hücre içi alımı ile hücre dışına taşınması arasındaki dengenin FGK lehine bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir. Bu moleküler örüntünün, aynı grupta gözlenen umbilikal kordon kanı TCA ve TCDCA yüksekliği ile uyumlu olması, fetal safra asidi birikiminde taşıyıcı düzeyindeki değişikliklerin rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bu taşınma dengesizliğinin klinik önemini değerlendirebilmek için, aynı taşıyıcı sisteminin başka bir safra asidi bozukluğunda (ICP modelinde) ilaçla hedeflenip hedeflenemediğine bakmak faydalı bir referans noktası sunmaktadır. Pataia ve arkadaşları, farmakolojik bir FXR agonisti olan obeticholic asit ile tedavi edilen gebe farelerde fetal safra asidi profilinin iyileştiğini göstermiştir (65); Milona ve arkadaşlarının temel bilim çalışması da, FXR'nin farmakolojik olarak aktive edilmesinin gebelikte safra asidi birikimini önleyebileceğini desteklemektedir (66).

Bu iki çalışma da FGK'nı değil kolestazı incelemiş olsa da, bulguları birlikte değerlendirildiğinde, safra asidi taşıyıcı sisteminin ilaçla değiştirilebilir olduğunu göstermektedir; bu nedenle çalışmamızda tanımladığımız SLC10A1/ABCB11 dengesizliğinin, ileride FGK bağlamında da araştırılabilecek potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Bu, mevcut verilerimizden doğrudan kanıtlanmış bir tedavi önerisi değil, gelecekteki çalışmalar için makul bir hipotezdir. NR1H4 tarafından kodlanan FXR, safra asidi homeostazının başlıca nükleer reseptörlerinden biri olup, aktivasyonu ile safra asidi sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan CYP7A1'i baskılayarak negatif geri bildirim mekanizmasının sürdürülmesinde merkezi rol oynar (10). Gebelikte FXR'nin temel fizyolojisini inceleyen bir çalışma, normal gebelikte FXR aktivitesinin bir miktar baskılanmış olduğunu ve bunun maternal-fetal birimde hafif bir prokolestatik profile zemin hazırladığını göstermiştir. Aynı çalışmada, genetik yatkınlık, gebeliğe özgü hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle bu fizyolojik dengenin intrahepatik gebelik kolestazı gibi patolojik durumlara ilerleyebileceği öne

sürülmüştür (66). Her ne kadar bu çalışma FGK'nı doğrudan değerlendirmemiş olsa da, gebelikte FXR sinyal yolunun fizyolojik olarak dinamik bir denge içinde çalıştığını göstermesi bakımından önemlidir ve FGK'da gözlenen moleküler değişikliklerin de bu düzenleyici mekanizmadaki bozulmayla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda FGK grubunda NR1H4 gen ekspresyonunun artmış olması, artan safra asidi yüküne karşı gelişen kompensatuvar bir düzenleyici yanıtı yansıtır olabilir.

Bununla birlikte, gen ekspresyonundaki bu artışın FXR sinyal yolunun fonksiyonel aktivasyonunu veya safra asidi geri bildirim mekanizmasının etkinliğini doğrudan gösterdiği söylenemez. Bu nedenle, gözlenen değişikliğin fizyolojik sonuçlarının ileri fonksiyonel çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

FXR'nin biyolojik önemi deneysel çalışmalarla da desteklenmektedir. Kolestatik gebelik modelinde FXR agonisti obetolik asidin fetal safra asidi profilini iyileştirdiği bildirilmiştir (65). Her ne kadar bu çalışma FGK'yi doğrudan değerlendirmemiş olsa da, FXR aracılı sinyal yolunun fetal safra asidi homeostazındaki düzenleyici rolünü desteklemektedir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, NR1H4/FXR ekseninin FGK patofizyolojisindeki olası rolünün ve klinik öneminin gelecekte yapılacak çalışmalarla daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

HIF1A, hipoksiye hücrel yanıtın temel düzenleyicilerinden biridir. Yenidoğan enfeksiyon duyarlılığını değerlendiren bir çalışmada, kordon kanı hücrelerinde HIF1A ifadesinin oksijenasyon durumuna duyarlı olduğunu ve anoksik koşullarda belirgin biçimde düzenlendiği gösterilmiştir (67). Her ne kadar bu çalışma FGK'nı doğrudan incelememiş olsa da, kordon kanı hücrelerinde HIF1A ekspresyonunun hipoksik uyarana yanıt verdiğini göstermesi, kordon kanının hipoksiye bağlı moleküler değişikliklerin değerlendirilmesinde uygun bir örneklem kaynağı olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, FGK bağlamında yürütülen bir başka çalışmada maternal periferik kanda HIF1A ekspresyonunun preeklampsi ve FGK ile ilişkili olduğu ve dolaşımdan ölçülebilir bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (68). Bu çalışmada, örneklem kaynağı bizimkinden farklı olsa da

(maternal kan, kordon kanı yerine), HIF1A'nın FGK ile ilişkisini dolaşım düzeyinde desteklemesi açısından çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Çalışmamızda HIF1A, incelenen genler arasında en belirgin ekspresyon artışını gösteren gen olmuş ve FGK grubunda AGA grubuna kıyasla yaklaşık 2,4 kat yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, FGK'nın temel patofizyolojik özelliklerinden biri olan kronik fetal hipoksi ile uyumludur. Ayrıca, HIF1A ekspresyonundaki artışın umbilikal kordon kanındaki TCA ve TCDCA yüksekliği ile birlikte değerlendirilmesi, FGK'da hipoksi ve bozulan safra asidi homeostazı arasında olası bir biyolojik ilişki bulunduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu ilişkinin yönü ve nedenselliği mevcut çalışmanın tasarımıyla ortaya konulamayacağından ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

BCL2, mitokondriyal apoptoz yolağının temel antiapoptotik düzenleyicilerinden biridir. Çalışmamızda BCL2 gen ekspresyonu FGK grubunda AGA grubuna kıyasla belirgin olarak azalmıştır. FGK'da maternal periferik kan örneklerini inceleyen bir çalışmada ise, BCL2 ailesi genlerinin ekspresyonunda artış bildirilmektedir (69). Bulgular arasındaki bu farklılık, örneklenen biyolojik kompartmanların farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim maternal dolaşım ile fetal dolaşımın FGK'na verdiği moleküler yanıtların aynı yönde olması beklenmeyebilir. Bu nedenle, çalışmamızda saptanan BCL2 ekspresyonundaki azalma, FGK'da fetal kompartmanda apoptoz düzenlenmesindeki değişikliklere işaret eden öncü bir gözlem olarak değerlendirilmeli ve farklı dokuları birlikte inceleyen çalışmalarla doğrulanmalıdır. Öte yandan, aynı grupta HIF1A ekspresyonundaki artış ile BCL2 ekspresyonundaki azalmanın birlikte gözlenmesi, FGK'da hipoksi ve apoptoz yolları arasında biyolojik bir etkileşim olabileceğini düşündürmektedir.

LGA grubunda incelenen beş genin ekspresyon düzeyleri AGA grubuna büyük ölçüde benzer bulunmuştur. Bu bulgu, LGA grubunda umbilikal kordon kanı TCA ve TCDCA düzeylerinde de anlamlı bir değişiklik izlenmemesiyle birlikte değerlendirildiğinde, FGK grubunda gözlenen gen ekspresyon değişikliklerinin ve safra asidi metabolizmasındaki bozulmanın fetal büyüme bozukluklarının tümü için

ortak bir özellik olmayabileceğini, daha çok FGK'nın kendine özgü patofizyolojik süreçleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda neonatal total bilirubin düzeyi FGK grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, FGK'da gözlenen safra asidi metabolizmasındaki değişikliklerle birlikte değerlendirildiğinde, fetal hepatobiliyer fonksiyonlardaki bozulmanın neonatal döneme de yansıyabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, FGK grubunda yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış oranının belirgin olarak yüksek olması, bu grubun artmış neonatal morbidite riski taşıyan klinik açıdan daha kırılgan bir popülasyonu temsil ettiğini desteklemektedir. Buna karşın, kordon kanı pH değeri ve APGAR skorlarının gruplar arasında benzer bulunması, çalışmada saptanan safra asidi ve gen ekspresyon değişikliklerinin akut intrapartum olaylardan ziyade, gebelik boyunca gelişen kronik fetoplasental süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda umbilikal kordon kanında TCA ve TCDCA düzeyleri FGK grubunda anlamlı olarak artmış olmasına karşın, maternal plazma düzeylerinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu, safra asidi metabolizmasındaki değişikliklerin maternal dolaşımdan ziyade fetoplasental kompartmanda belirginleştiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, umbilikal kordon kanı yalnızca doğum sırasında elde edilebildiğinden, bu belirteçlerin prenatal tanı veya taramadaki olası kullanımına ilişkin çıkarım yapmak mümkün değildir. Dolayısıyla çalışmamızın bulguları, klinik bir biyobelirteçten çok, FGK'nın altında yatan biyolojik mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlayan translasyonel veriler olarak değerlendirilmelidir. Bu gözlemlerin klinik uygulamaya aktarılabilmesi için, aynı biyolojik yolları yansıtan belirteçlerin gebeliğin daha erken dönemlerinde maternal dolaşımda değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gen ekspresyon bulgularımızın biyolojik önemini değerlendirmek açısından, safra asidi taşıyıcıları ve FXR sinyal yolunu hedefleyen çalışmalar yol gösterici niteliktedir. İntrahepatik gebelik kolestazında ursodeoksikolik asit tedavisinin maternal serum safra asidi düzeylerini azalttığı, ancak perinatal sonuçlar üzerindeki

etkisinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (57,58). Buna karşılık, deneysel çalışmalarda FXR agonisti obetolik asidin fetoplasental safra asidi homeostazını iyileştirebildiği gösterilmiştir (65). Her ne kadar bu çalışmalar FGK'nı doğrudan değerlendirmemiş olsada, safra asidi taşıyıcıları ve FXR aracılı düzenleyici yolların farmakolojik olarak modüle edilebildiğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, çalışmamızda FGK grubunda saptanan SLC10A1, ABCB11 ve NR1H4 ekspresyon değişiklikleri, safra asidi homeostazındaki bozulmanın moleküler düzeydeki yansımaları olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, bu bulguların terapötik bir hedefi işaret ettiği sonucuna varmak mevcut verilerle mümkün değildir. Aksine, sonuçlarımız bu yolların FGK patofizyolojisindeki rolünü daha ayrıntılı inceleyecek mekanistik ve deneysel çalışmalar için bir temel oluşturmaktadır.

Çalışmamızın önemli güçlü yönleri bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, gebelik yaşına uygun (AGA), gebelik yaşına göre büyük (LGA) ve fetal büyüme kısıtlılığı (FGK) gruplarını aynı kohortta karşılaştırarak, umbilikal kordon kanında TCA ve TCDCA düzeyleri ile birlikte SLC10A1, ABCB11, NR1H4, HIF1A ve BCL2 gen ekspresyonlarını eş zamanlı değerlendiren ilk çalışmalardan biridir. Ayrıca gestasyonel diyabet, hipertansif gebelik hastalıkları, intrahepatik gebelik kolestazi ve diğer önemli maternal sistemik hastalıkların dışlanmış olması, safra asidi metabolizması ve gen ekspresyonunda gözlenen değişikliklerin bilinen karıştırıcı etkenlerden bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Biyokimyasal bulguların moleküler analizlerle birlikte yorumlanması ise, yalnızca klinik gözlemler sunmanın ötesinde, FGK'nın altında yatan biyolojik mekanizmalara ilişkin translasyonel nitelikte veriler elde edilmesini mümkün kılmıştır.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Tek merkezli tasarım ve her grupta 20 olgudan oluşan nispeten küçük örneklem büyüklüğü, bulguların genellenebilirliğini ve istatistiksel gücünü sınırlamaktadır. Çalışmanın kesitsel yapısı ve örneklerin yalnızca doğum anında elde edilmiş olması nedeniyle, saptanan biyokimyasal ve moleküler değişiklikler ile FGK arasındaki nedensel ilişkinin ortaya konulması mümkün değildir. Ayrıca safra asidi metabolizması, total safra asidi havuzunu temsil edecek şekilde değil, yalnızca TCA ve TCDCA üzerinden

değerlendirilmiş; diğer primer, sekonder ve konjuge safra asidi türleri analiz edilmemiştir. Benzer şekilde, gen ekspresyon düzeyleri belirlenmiş olmakla birlikte protein ekspresyonu veya fonksiyonel taşıyıcı aktivitesi değerlendirilmediğinden, gözlenen moleküler değişikliklerin biyolojik sonuçları doğrudan gösterilememiştir. Bu nedenle, bulgularımız FGK'da safra asidi homeostazı ile ilişkili moleküler değişikliklere işaret eden ve daha geniş, çok merkezli, prospektif ve fonksiyonel çalışmalarla doğrulanması gereken hipotez üretici veriler olarak değerlendirilmelidir.



7. SONUÇLAR

Bu çalışmada, gebelik yaşına uygun (AGA), gebelik yaşına göre büyük (LGA) ve fetal büyüme kısıtlılığı (FGK) olan gebeliklerde umbilikal kordon kanı primer safra asitleri (TCA ve TCDCA) ile safra asidi homeostazında rol alan SLC10A1, ABCB11, NR1H4, HIF1A ve BCL2 gen ekspresyonları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

FGK grubunda umbilikal kordon kanı TCA ve TCDCA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, maternal plazma düzeylerinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Buna paralel olarak, FGK grubunda SLC10A1, NR1H4 ve HIF1A ekspresyonlarında artış, ABCB11 ve BCL2 ekspresyonlarında ise azalma izlenmiştir. Buna karşın, LGA grubunda hem safra asidi düzeyleri hem de gen ekspresyon profili AGA grubuna büyük ölçüde benzer bulunmuştur. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, FGK'da gözlenen safra asidi metabolizmasındaki değişikliklerin maternal dolaşımdan çok fetoplasental kompartmanda belirginleştiği ve bu değişikliklere safra asidi taşınması, nükleer reseptör yanıtı ile hipoksi ve apoptozla ilişkili moleküler yolların eşlik edebileceği düşünülmektedir. LGA grubunda benzer değişikliklerin izlenmemesi ise, bu moleküler örüntünün fetal büyüme bozukluklarının ortak bir özelliğinden ziyade FGK'nın kendine özgü patofizyolojik süreçleriyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız biyokimyasal ve moleküler verileri aynı kohortta birlikte değerlendirerek FGK'nın olası patofizyolojik mekanizmalarına ilişkin bütüncül bir bakış açısı sunmaktadır. Bununla birlikte, tek merkezli tasarım, sınırlı örneklem büyüklüğü ve kesitsel çalışma yapısı nedeniyle bulguların daha geniş, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Bu doğrulamanın sağlanması halinde, safra asidi homeostazı ve ilişkili moleküler yollar, FGK patofizyolojisinin aydınlatılmasına ve gelecekte geliştirilebilecek translasyonel araştırmalara katkı sağlayabilecek umut verici hedefler olarak değerlendirilebilir.

8. KAYNAKLAR

1. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2008;300:2886-2897.
2. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet*. 1992;339(8788):283-287.
3. Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, Bailit J, Reddy UM, et al. MSCE, for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Neonatal morbidity of small- and large-for-gestational-age neonates born at term in uncomplicated pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):511-519.
4. Society for Maternal-Fetal Medicine; Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):B2-B17.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. ACOG Practice Bulletin No. 227. *Obstet Gynecol*. 2021;137(2):e16-e28.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 216: Macrosomia. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):e18-e35.
7. Parfieniuk E, Zbucka-Kretowska M, Ciborowski M, Kretowski A, Barbas C. Untargeted metabolomics: an overview of its usefulness and future potential in prenatal diagnosis. *Expert Rev Proteomics*. 2018;15:809-816.
8. Clinton CM, Bain JR, Muehlbauer MJ, et al. Non-targeted urinary metabolomics in pregnancy and associations with fetal growth restriction. *Sci Rep*. 2020;10:5307.
9. Ontsouka E, Schroeder M, Albrecht C. Revisited role of the placenta in bile acid homeostasis. *Front Physiol*. 2023;14:1213757.
10. Li T, Apte U. Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation, and cancer. *Cell Metab*. 2022;34(4):573-589.
11. Song F, Chen Y, Chen L, Li H, Cheng X, Wu W. Association of elevated maternal serum total bile acids with low birth weight and intrauterine fetal growth restriction. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2117409.

12. Li L, Chen W, Ma L, et al. Continuous association of total bile acid levels with the risk of small for gestational age infants. *Sci Rep*. 2020;10:9257.
13. Xie Y, Fang X, Wang A, Xu S, Li Y, Xia W. Association of cord plasma metabolites with birth weight: results from metabolomic and lipidomic studies of discovery and validation cohorts. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;64(1):87-96.
14. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2021;376(1824):20200116.
15. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(3):364-378.
16. Gaccioli F, Lager S. Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. *Front Physiol*. 2021;12:650.
17. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *J Pregnancy*. 2020;2020:1-9.
18. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*. 2020;39(1):1-6.
19. Kaur H, Muhlhausler BS, Roberts CT, Gatford KL. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in pregnancy. *J Endocrinol*. 2021;251(3):R23-R39.
20. Zhang J, Chen Y, Huang G, Deng C, Mao C, Li B, et al. Association between maternal thyroid function and adverse outcomes of pregnant women and offspring: evidence from an umbrella review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2026;26:548.
21. Downs T, da Silva Costa F, Paganoti CF, Holland OJ, Hryciw DH. Adiponectin and leptin during pregnancy: a systematic review of their association with pregnancy disorders, fetal growth and placental function. *Endocrines*. 2024;5(3):382-394.
22. Shimada H, Powell TL, Jansson T. Regulation of placental amino acid transport in health and disease. *Acta Physiol*. 2024;240(7):e14157.

23. Schoonejans JM, Fan HM, Mitchell AL, Lövgren-Sandblom A, Sukumar N, Periyathambi N, et al. Serum bile acid measurements in women of European and South Asian ethnicity with or without gestational diabetes mellitus: a cohort study. *BJOG*. 2024.
24. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal fetal growth: small for gestational age, fetal growth restriction, large for gestational age: definitions and epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):267-279.
25. Westby A, Miller L. Fetal growth restriction before and after birth. *Am Fam Physician*. 2021;104(5):486-492.
26. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG*. 2021;128(1):10-18.
27. Pringle KG, Kind KL, Sferruzzi-Perri AN, Thompson JG, Roberts CT. Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):415-431.
28. Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, et al. Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta*. 2004;25(10):763-769.
29. Tal R. The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1alpha in preeclampsia pathogenesis. *Biol Reprod*. 2012;87(6):134.
30. Sharp AN, Heazell AEP, Crocker IP, Mor G. Placental apoptosis in health and disease. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64(3):159-169.
31. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(1):158-166.
32. FIGO. FIGO consensus guidelines on fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Low-dose aspirin use during pregnancy. Committee Opinion No. 743. *Obstet Gynecol*. 2018;132:e44-e52.
34. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; 2016.

35. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Small-for-Gestational-Age Fetus and a Growth-Restricted Fetus, Investigation and Care. Green-top Guideline No.31. London: RCOG; 2024.
36. Bouvain M, Senat MV, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D, et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: updated evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3:CD000938.
37. Hirsch L, Melamed N. Fetal growth velocity and prediction of large-for-gestational-age neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S746-S761.
38. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(2):308-318.
39. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal–Fetal Medicine. Best practice advice on screening and management of large-for-gestational-age fetuses. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;161 Suppl 1:12-21.
40. Kim SY, Sharma AJ, Callaghan WM. Gestational diabetes and risk of large-for-gestational-age birth: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;181:109085.
41. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications. *BJOG*. 2022;129(3):404-414.
42. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):16.
43. Voerman E, Santos S, Inskip H, Amiano P, Barros H, Charles MA, et al. Association of gestational weight gain with adverse maternal and infant outcomes. *Lancet*. 2021;398(10310):1727-1739.
44. Çöl Madendağ İ, Eraslan Şahin M. Gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlığı bulunan komplike olmayan term gebelerde doğum ağırlığı persentillerinin perinatal sonuçlar ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Cukurova Med J*. 2020;45(1):195-199.
45. Lin X, Wang D, Wang Y. Long-term metabolic outcomes among offspring born large for gestational age. *Front Endocrinol*. 2023;14:1178452.

46. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, et al. IDF Diabetes Atlas: global trends in hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109050.
47. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences. *BJOG.* 2021;128(2):215-223.
48. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes. *JAMA.* 2021;325(21):2207-2225.
49. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART. *Hum Reprod Update.* 2022;28(3):331-358.
50. Adank MC, Benschop L, Peterbroers KR, Smak Gregoor AM, Kors AW, Mulder MT, et al. Maternal lipid profile in early pregnancy and foetal growth. *BMC Med.* 2020;18:276.
51. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care.* 2024;47 Suppl 1:S254-S266.
52. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):332-346.
53. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e49-e64.
54. Bair CA, Cate J, Chu AM, Kuller JA, Dotters-Katz SK. Nondiabetic fetal macrosomia: causes, outcomes, and clinical management. *Obstet Gynecol Surv.* 2024;79(11):653-664.
55. Sovio U, Smith GCS. Fetal growth prediction using biomarkers and machine learning approaches. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;63(1):15-25.
56. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid metabolism in liver pathobiology. *Gene Expr.* 2020;20(2):71-87.
57. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of a prospective study. *Lancet.* 2021;397(10288):2398-2407.

58. Shao Y, Chen S, Li H, Tang Q, Xu D. Maternal bile acid profile and subtype analysis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:259.
59. Huang W, Hu W, Fang M, Zhang Q, Zhang Y, Wang H. Impacts of prenatal environmental exposures on fetal-placental-maternal bile acid homeostasis and long-term health in offspring. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024;283:116929.
60. de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab.* 2021;33(7):1285-1301.
61. Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1191-1212.
62. Claro da Silva T, Polli JE, Swaan PW. The solute carrier family 10, SLC10: beyond bile acid transport. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):252-269.
63. Stieger B. The role of the bile salt export pump, BSEP, in acquired forms of cholestasis. *Drug Metab Rev.* 2011;43(4):437-445.
64. Ma Z, Liu Y, Chai L, Jin G, Sun Y, Zhou S, et al. Metabolic changes in bile acids with pregnancy progression and their correlation with perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnant patients. *Sci Rep.* 2023;13:1608.
65. Pataia V, McIlvride S, Papacleovoulou G, Ovadia C, McDonald JAK, Wahlström A, et al. Obeticholic acid improves fetal bile acid profile in a mouse model of gestational hypercholanemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;319(2):G197-G211.
66. Milona A, Owen BM, Cobbold JFL, Willemsen ECL, Cox IJ, Boudjelal M, et al. Raised hepatic bile acid concentrations during pregnancy in mice are associated with reduced farnesoid X receptor function. *Hepatology.* 2010;52(4):1341-1349.
67. Schlegel C, Liu K, Spring B, Dietz S, Poets CF, Hudalla H, et al. Decreased expression of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) in cord blood monocytes under anoxia. *Pediatr Res.* 2023;93(4):870-877.
68. Ashur-Fabian O, Yerushalmi GM, Mazaki-Tovi S, Steinberg DM, Goldshtein I, Yackobovitch-Gavan M, et al. Cell free expression of hif1 α and p21 in

maternal peripheral blood as a marker for preeclampsia and fetal growth restriction. PLoS One. 2012;7(5):e37273.

69. Whitehead CL, Walker SP, Lappas M, Tong S. Circulating RNA coding genes regulating apoptosis in maternal blood in severe early onset fetal growth restriction and pre-eclampsia. J Perinatol. 2013;33(8):600-604.



9. EKLER

9.1. Etik Kurul Karar



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/33 -292 26.04.2025

Sayın Prof. Dr. Idris Koçak

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Fetal Gelişim Kısıtlılığı ve Gebelik Yaşına Göre Büyük Fetüslerde Taurocholic Asit ve Taurochenodeoxycholic Asit Düzeylerinin Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2025/18 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 29.01.2025 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Idris KOÇAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tel:(0362)3121919/2782 -4576007 Omutaek@gmail.com
Eski Dış Hekimliği Fakültesi 2.Kat Atakum/SAMSUN



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/33 -292-603

26.06.2026

Sayın Doç.Dr. Hüseyin EKİCİ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Fetal Gelişim Kısıtlılığı ve Gebelik Yaşına Göre Büyük Fetüslerde Taurocholic Asit ve Taurochenodeoxycholic Asit Düzeylerinin Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2025/18 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 29.01.2025 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Yasemin ULUS
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

b. Orijinallik Raporu

Fetal Gelişim Kısıtlılığı ve Gebelik Yaşına Göre Büyük Fetüslerde Taurocholic Asit ve Taurochenodeoxycholic Asit Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	1%
2	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Student Paper	1%
3	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Student Paper	1%
4	omu.edu.tr Internet Source	<1%
5	openaccess.hacettepe.edu.tr Internet Source	<1%
6	Submitted to Ondokuz Mayıs Universitesi Student Paper	<1%
7	Submitted to Ege Üniversitesi Student Paper	<1%
8	www.jove.com Internet Source	<1%
9	Submitted to Çankırı Karatekin University Student Paper	<1%
10	Tingting Xu, Chunyan Deng, Yongchi Zhan, Qing Hu, Guiqiong Huang, Xing Wang, Bing Guo, Haiyan Yu, Xiaodong Wang. "Perinatal outcomes associated with ICP in twin pregnancies were worse than singletons: an almost 5-year retrospective cohort study", BMC Pregnancy and Childbirth, 2022 Publication	<1%
11	turkpediatri.org.tr Internet Source	<1%
12	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Student Paper	<1%
13	www.prelekara.sk Internet Source	<1%

14	acikerisim.uludag.edu.tr Internet Source	<1 %
15	Doğru, Nazlı. "18-65 yaş arası yetişkin bireylerde diyet inflamatuvar indeksi, duygusal yeme davranışı ve mental iyi oluş arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.", Üzküdar University (Turkey) Publication	<1 %
16	Submitted to Hacettepe University Student Paper	<1 %
17	assets-eu.researchsquare.com Internet Source	<1 %
18	pure.rug.nl Internet Source	<1 %
19	www.researchgate.net Internet Source	<1 %
20	9lib.net Internet Source	<1 %
21	acikerisim.mersin.edu.tr Internet Source	<1 %
22	Yılmazgil, Aynur Karataş. "Geriatrik Hastalarda Beslenme Durumu ve Mikronutrientlerin Hipertansiyon Üzerine Etkisi: Retrospektif Bir Çalışma.", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Publication	<1 %
23	Dis, Elif. "Meme Kanserinin Erken Prognozunda Proteomik yaklaşım", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2020 Publication	<1 %
24	Submitted to Eastern Mediterranean University Student Paper	<1 %
25	journal.hep.com.cn Internet Source	<1 %
26	Submitted to Istanbul University Student Paper	<1 %
27	acikerisim.dicle.edu.tr Internet Source	<1 %
28	Aktaş, Eda. "Preterm Bebekler İçin Anne Sütü/ Formül Süt Hazırlama ve Isıtma Standartının Geliştirilmesi ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi.", Marmara Üniversitesi (Turkey) Publication	<1 %

29	Submitted to Inonu University Student Paper	<1 %
30	acikerisim.omu.edu.tr Internet Source	<1 %
31	dergipark.org.tr Internet Source	<1 %
32	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 Internet Source	<1 %
33	tr.xjcistanche.com Internet Source	<1 %
34	www.sonses.tv Internet Source	<1 %
35	Tekin, Nur. "Kawasaki hastalığı tanısı ile izlenen hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularının ve hematolojik parametrelerinin klinik tabloya etkisinin retrospektif değerlendirilmesi", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Publication	<1 %
36	Xi Xia Cai, Haiyan Zhu, Ning Liang, Yandi Zhu, Qinyu Dang, Min Gao, Huanling Yu. "First-Trimester Serum n-3/n-6 Fatty Acids Predict Large-for-Gestational-Age Risk: A Nested Case-Control Study", Maternal & Child Nutrition, 2025 Publication	<1 %
37	www.sosyalarastirmalar.com Internet Source	<1 %
38	Adin, Sultan. "Afetlerde muhtarların hazır bulunuşluklarının çalışmalarına etkisinin değerlendirilmesi, 6 Şubat 2023 depremleri (İstanbul ili örneği)", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Publication	<1 %
39	Kuru, Hakan. "Designing and Evaluating a Need-Based Employee Wellness Program", Middle East Technical University (Turkey), 2024 Publication	<1 %
40	docplayer.biz.tr Internet Source	<1 %
41	new.esp.org Internet Source	<1 %
42	real.mtak.hu Internet Source	<1 %
43	uhsk.org Internet Source	<1 %

44	Aliyeva, Mehriban. "Fetal kilo tahmininde yumuşak doku kalınlık ölçümünün kullanılması", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Publication	<1 %
45	Balkan, Ezgi. "Krisinin Immunmodulator Etki Yoluyla Meme Kanseri Hücreleri Üzerine Olan Anti-tümör Etkisinin Araştırılması.", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Publication	<1 %
46	Yakıştıran, Betül. "İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan ve patolojik Doppler bulguları olan veya düşük APGAR skorla doğmuş fetuslarda nöron spesifik enolaz ve troponin T düzeylerinin araştırılması", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024 Publication	<1 %
47	dspace.akdeniz.edu.tr Internet Source	<1 %
48	jag.journalagent.com Internet Source	<1 %
49	koreascience.or.kr Internet Source	<1 %
50	www.karger.com Internet Source	<1 %
51	www.nadirhastaliklar.org.tr Internet Source	<1 %
52	Börklü, Deniz. "Kumar bağımlılığında volümetrik beyin MR incelemesi.", Üzüküdar University (Turkey) Publication	<1 %
53	G. Rizzo, I. Mappa, V. Bitsadze, M. Słodki, J. Khizroeva, A. Makatsariya, F. D'Antonio. "Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study", Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2020 Publication	<1 %
54	Kabacaoglu, Bilge. "Periodontal Hastalıklarda Cerrahisiz Periodontal Tedavinin İnflamasyonla İlişkili Proteinlere Etkisi.", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2024 Publication	<1 %
55	Mônica Yamada. "Efeito da ingestão do extrato aquoso de erva-mate (Ilex paraguariensis) sobre a resposta inflamatória do tecido adiposo branco de ratos alimentados com ração hiperlipídica", Universidade de São Paulo. Agência de Bibliotecas e Coleções Digitais, 2013 Publication	<1 %

Submitted to Recep Tayyip Erdogan University

56	Student Paper	<1 %
57	Sezgin, Uzunoğlu. "Dekompanse Kalp Yetersizliği İle Hastaneye Yatan Hastalarda Bilirubin Düzeyleri Ve Diüretik Direnci Arasındaki İlişki.", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Publication	<1 %
58	acikerisim.comu.edu.tr Internet Source	<1 %
59	bmcmedicine.biomedcentral.com Internet Source	<1 %
60	ddd.uab.cat Internet Source	<1 %
61	libratez.cu.edu.tr Internet Source	<1 %
62	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	<1 %
63	repositorio.ufba.br Internet Source	<1 %
64	slidetodoc.com Internet Source	<1 %
65	www.yildontanju.com Internet Source	<1 %
66	"Bile Acids and Their Receptors", Springer Science and Business Media LLC, 2019 Publication	<1 %
67	Akyüz, Enes. "Deneysel Epilepsi Modelinde İçeri Doğrultucu Potasyum Kanallarının Kalpteki Rolü.", Marmara Üniversitesi (Turkey) Publication	<1 %
68	Katarmıyan, Norda Üçkardeş. "Kliniğimizde Yapılan Pelvik Organ Prolapsusu Cerrahisi Sonuçlarımız.", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Publication	<1 %
69	Kırdağ, Ali. "Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Diyabetik Ayak Eğitiminin Hastaların Bilgi, Tutum ve Davranışları Üzerine Etkisinin İncelenmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 Publication	<1 %
70	Yehui Lan, Shuangjia Pan, Baoyi Chen, Feifei Zhou, Fan Yang, Shan Chao, Ying Hua, Haibin Liu. "The relationship between gut microbiota, short-chain fatty acids,	<1 %

and glucolipid metabolism in pregnant women with large for gestational age infants", Journal of Applied Microbiology, 2023

Publication

Exclude quotes
Exclude bibliography

Off
On

Exclude matches

Off



